

Das Erscheinungsbild des Phylloidentumors
in der dynamischen MR-Mammographie
im Vergleich zum Fibroadenom

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Aimée Barbara Herzog
geboren am 17.10.1979 in Bad Salzungen

Gutachter

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADH	... Atypische duktale Hyperplasie(n)
DCIS	... Duktales Carcinoma in situ bzw. Duktales in situ Karzinom
FA	... Fibroadenom(e)
FNP	... Feinnadelpunktion
FOV	... Field of view
FSU	... Friedrich-Schiller-Universität
IDIR	... Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
KM	... Kontrastmittel
MRM	... Magnetresonanz-Mammographie
MRT	... Magnetresonanztomographie
PT	... Phylloides tumor(en)
ROI	... Regions of interest
TE	... Echozeit
TR	... Repetitionszeit
T1/T1-Bild	... T1-gewichtete Aufnahme bzw. T1-gewichtetes Bild
T2/T2-Bild	... T2-gewichtete Aufnahme bzw. T2-gewichtetes Bild
UFK	... Universitätsfrauenklinik
VK	... Verlaufskontrolle(n)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Zusammenfassung	5
2 Einleitung	7
2.1 Der Phylloides tumor: Epidemiologie, histologisches Erscheinungsbild und Therapie ..	7
2.2 Weitere Erkrankungen der weiblichen Brust	8
2.3 Diagnostik bei Brusterkrankungen	9
2.3.1 Die klinische Untersuchung	9
2.3.2 Die Röntgen-Mammographie	10
2.3.3 Die Mammasonographie	10
2.3.4 Die Magnetresonanz-Mammographie	11
2.4 Der Phylloides tumor in klinischer Untersuchung, Röntgenmammographie, Mammasonographie und Biopsie	12
3 Fragestellung	13
4 Material und Methoden	14
4.1 Patientinnen	14
4.1.1 Allgemeines Patientengut	14
4.1.2 Spezielles Patientengut	17
4.2 Untersuchungstechnik der MR-Mammographie.....	18
4.3 Datenanalyse: Auswertung der MR-Mammographie	21
4.4 Operation und histologische Aufarbeitung	24
4.5 Statistische Methoden	25

5	Ergebnisse	26
5.1	Histologische Ergebnisse	26
5.1.1	Allgemeine histopathologische Ergebnisse	26
5.1.2	Spezielle histopathologische Ergebnisse	28
5.2	Diagnostische Bewertung der Phylloidentumoren in der MR-Mammographie	32
5.3	Erscheinungsbild der Phylloidentumoren in der MR-Mammographie	33
5.4	Diagnostische Bewertung der Fibroadenome in der MR-Mammographie	44
5.5	Erscheinungsbild der Fibroadenome in der MR-Mammographie	45
5.6	Statistische Angaben und Tests auf Signifikanz	54
6	Diskussion	57
7	Schlußfolgerung	76
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	78
9	Anhang	92
9.1	Danksagung	92
9.2	Lebenslauf	93
9.3	Ehrenwörtliche Erklärung	94

1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die MR-mammographischen Kriterien des Phylloides Tumors zu erfassen. Gleichzeitig sollte herausgefunden werden, ob die MR-tomographischen Kriterien eine Unterscheidung zwischen Phylloides Tumoren und Fibroadenomen, die einander klinisch, radiologisch und histopathologisch ähneln, aber unterschiedlicher Therapien bedürfen, erlauben.

Dafür wurden 697 konsekutive Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Jena aus den Jahren 1994 bis 2001, die präoperativ bei suspekten Läsionen in der Brust eine MR-Mammographie (MRM) erhielten, in die retrospektive Studie einbezogen. Die MR-Mammographie wurde an einem 1,5 Tesla-Gerät durchgeführt. Neben T1- und T2-gewichteten Sequenzen wurde eine dynamische 2D-FFE-Sequenz unter intravenöser Gabe von 0,1mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA angewendet. Nach histologischer Sicherung der suspekten Brustläsionen wurden 24 Phylloides Tumoren und 81 Fibroadenome bei 23 bzw. 75 Patientinnen nachgewiesen. Unter den 24 Phylloides Tumoren fanden sich 22 benigne Ersttumoren, ein benignes Rezidiv und ein Zystosarkoma phylloides. Die insgesamt 105 Tumoren wurden in ihrem Erscheinungsbild in der dynamischen MRM retrospektiv vergleichend analysiert.

Die Patientinnen mit einem Phylloides Tumor waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant älter als die Patientinnen mit einem Fibroadenom (Mittelwert \pm Standardabweichung: $46,5 \pm 9$ Jahre vs. $42,1 \pm 12,6$ Jahre; $p=0,035$).

MR-mammographisch erschienen 87,5% der Phylloides Tumoren scharf begrenzt, waren rund oder lobuliert. Scharf berandete Fibroadenome, die rund oder lobuliert waren, gab es zu 69,1%. 70,8% der Phylloides Tumoren aber nur 35% der Fibroadenome besaßen eine inhomogene Binnenstruktur. 45,8% der Phylloides Tumoren bzw. 27,2% der Fibroadenome wiesen nicht-anreichernde Septen auf. Ein Unterschied zwischen den beiden Tumorarten ergab sich bei der Häufigkeitsanalyse des perifokalen Ödems: signifikant häufiger besaßen die Phylloides Tumoren ein solches ($p=0,005$). Sowohl Phylloides Tumoren als auch die Fibroadenome waren zum überwiegenden Teil signalschwach in den T1-gewichteten und den T2-gewichteten Abbildungen. Bei Betrachtung des Kontrastmittelverhaltens imponierten zwei Drittel der Phylloides Tumoren durch eine inhomogene Gadoliniumaufnahme. Die Fibroadenome zeigten mit knapp 60% gleichfalls diese Form der Kontrastmittelaufnahme am häufigsten. Mit 33,3% der Phylloides Tumoren gegenüber 22,2% der Fibroadenome wiesen

erstere tendenziell mehr Fälle karzinomverdächtigen Kontrastmittelverhaltens im Sinne von Plateau- oder Wash-out-Phänomen auf.

Prospektiv wurden 20,8% der Phylloides tumoren und 27,2% der Fibroadenome als karzinomverdächtig eingeschätzt. Diese falsch-positiven Läsionen beider Populationen zeigten signifikant häufiger ein verdächtiges Kontrastmittelverhalten mit Plateau- oder Wash-out-Phänomen. Die vorliegende Studie zeigt, daß bei Anwendung der für Fibroadenome typischen Kriterien (Signalreichtum in T2-Wichtung, glatte Berandung und interne Septierung), die Rate der Falsch-Positiven bei Phylloides tumoren und Fibroadenomen etwa gleich hoch ist.

Das Zystosarkoma phylloides wurde prospektiv als benigner Tumor bewertet (falsch-negativ). Mit seinen Eigenschaften entsprach es den anderen benignen Phylloides tumoren. Auffällig waren lediglich seine Größe von 75mm sowie ein verdächtiges Kontrastmittelenhancement. Allerdings besaß es ein inhomogenes, signalreiches Auftreten in den T2-gewichteten Bildern, welches bereits beschriebenen zystischen Hohlräumen bei Phylloides tumoren entspricht.

Es besteht eine Überlappung in den MR-mammographischen Charakteristika zwischen Phylloides tumoren und Fibroadenomen. Eine Differenzierung des therapiebedürftigen Phylloides tumors zum Fibroadenom und zum Teil auch zu malignen Läsionen ist mittels der MR-Mammographie nicht eindeutig möglich.

2 Einleitung

2.1 Der Phylloides tumor: Epidemiologie, histologisches Erscheinungsbild und Therapie

Als Phylloides tumor wird eine echte Neubildung der weiblichen Brust bezeichnet. 1838 beschrieb Johannes Müller als erster den Phylloides tumor als Zystosarkoma phylloides aufgrund seines blattartigen Schnittmusters.

Es ist eine seltene Sonderform des intrakanalikulären Fibroadenoms (Riede et al., 1999/2001) und macht circa 0,3% bis 1,0% aller Brusttumoren (Palmer et al., 1990; Rowell et al., 1993) und 2% bis 3% der fibroepithelialen Neubildungen der Brust (Lieberman et al., 1996) aus. Gehäuft tritt er zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf (Pietruszka & Barnes, 1978). Grundsätzlich kann sich hinter jeder knotigen Brustgewebsverdichtung ein Phylloides tumor verbergen.

Beim Phylloides tumor handelt es sich um einen epithelial-mesenchymalen Misch tumor, der oft lange vor der klinischen Manifestation existiert. Meist wird er durch einen Wachstumsschub klinisch manifest (Feder et al., 1999). Er ist größer als das Fibroadenom und zeigt fingerförmiges Wachstum. Regressive Veränderungen in Form von Nekrosen, Zysten und Blutungen kommen vor (Riede et al., 1999/2001).

Phylloides tumoren können gutartiger (Zystadenoma phylloides), grenzwertiger (borderline) oder bösartiger (Zystosarkoma phylloides) Natur sein (Bässler & Zahner, 1989). Die Stromawucherung ist zellreicher und deutlicher ausgeprägt als bei anderen Fibroadenomen (Feder et al., 1999). Weder epithelialer noch mesenchymaler Anteil zeigen bei den benignen Formen Zellatypien. Diese Formen infiltrieren ihre Umgebung nicht. Sie sind aufgrund der Verdrängung des Brustgewebes von einer Pseudokapsel umhüllt (Vorherr et al., 1985).

Fast immer besteht bei der bösartigen Variante eine Entartung des Bindegewebsanteils (Lieberman et al., 1996). Der Grad der Atypien und die Zahl der (atypischen) Mitosen gehen in die Malignitätseinstufung ein. Aus dem histologischen Erscheinungsbild kann nicht in jedem Fall das biologische Verhalten vorhergesagt werden (Hart et al., 1978; Rosenfeld et al., 1981; Lindquist et al., 1982).

Benigne und maligne Formen müssen im Gesunden entfernt werden. Bei inkompletter Entfernung können bei beiden Formen Lokalrezidive entstehen (Hawkins et al., 1992; Parker & Harries, 2001). Nach McCrea et al. (1986) und Pietruszka & Barnes (1978) ist die Rate der Lokalrezidive für benigne und maligne Phylloides tumoren gleich hoch. Bei benignem Tumor

reicht eine Exzision aus (Singh et al., 1982). Nach Buchanan (1995) soll eine Mastektomie ab einer Tumorgröße von mehr als 5cm auch bei benignen Formen die Therapie der Wahl sein. Bei einem malignen Tumor sollte eine Amputation der betroffenen Mamma ausgeführt werden (Mangi et al., 1999).

Ein Drittel der Zystosarkoma phylloides entwickeln Fernmetastasen über hämatogene Streuung. Meist sind Lunge und Pleura betroffen (66%), aber auch Skelettsystem (28%) und viszerale Organe (10%) können Orte für Metastasen sein. Das Gehirn ist selten betroffen (McDivitt et al., 1967; Kessinger et al., 1972; Contarini et al., 1982). Die hämatogen entstandenen Absiedlungen bestehen aus der bindegewebigen Tumorkomponente. Auch benigne Formen können metastasieren. Lymphatische Ausbreitung wird sehr selten beobachtet (Contarini et al., 1982). Ähnlich dem Mammakarzinom sind engmaschige Verlaufskontrollen bei malignem als auch bei benignem Phylloides tumor nötig.

2.2 Weitere Erkrankungen der weiblichen Brust

Histologisch existieren außer den Phylloides tumoren weitere Formen benigner und maligner Veränderungen im Brustgewebe.

Zunächst unterscheidet man entzündliche und nicht-entzündliche Läsionen. Bei den Entzündungen gibt es die akute eitrige Mastitis, deren chronische Form sowie die Galaktophoritis. Zu den nicht-entzündlichen, tumorartigen Veränderungen zählen die Nichtproliferierende Mastopathie sowie die Proliferierende Mastopathie mit und ohne Zellatypie (Riede et al., 1999/2001). Bei der Proliferierenden Mastopathie mit Atypien sind atypische duktale Hyperplasien (ADH) möglich.

Echte Tumoren werden unterschieden in gutartige und bösartige. Benigne neoplastische Läsionen sind: Fibroadenom, wozu der Phylloides tumor zählt, Intraduktales Papillom, Mamillenadenom, Lipom, Hamartom (Riede et al., 1999/2001). Unter den gutartigen Raumforderungen ist das Fibroadenom der am häufigsten vertretene Tumor. In der Altersgruppe der Frauen unter 25 Jahre ist es der häufigste Brusttumor überhaupt (Zylstra, 1999).

Das Mammakarzinom ist vielgestaltig. Es gehören dazu die invasiven und nicht-invasiven dukta len, lobulären und duktal-lobulären Karzinome. Außerdem findet man tubuläre, papilläre, muzinöse, medulläre, selten endokrin differenzierte Formen sowie deren Mischtypen. Sehr selten kommen die weniger malignen adenoidzystischen und apokrinen

Karzinome vor. Im Brustgewebe können sich ebenfalls Sarkome, wozu das Zystosarkoma phylloides gehört, Lymphome und Metastasen ansiedeln (Riede et al., 1999/2001).

Das Mammakarzinom ist mit knapp 26% die häufigste Krebserkrankung der erwachsenen Frau in den westlichen Industrieländern (Batzler et al., 2002). Brustkrebs stellt in diesen Ländern auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen dar (Parkin et al., 1984; Köchli et al., 1998). Allein in Deutschland liegt die Inzidenz für Brustkrebs bei etwa 46.300 Fällen pro Jahr (Batzler et al., 2002). Im Laufe ihres Lebens erkrankt somit in Deutschland etwa jede zehnte Frau an Brustkrebs. Hauptrisikofaktor für eine Neuerkrankung ist das Lebensalter (Pike, 1987). Die Inzidenz steigt ab dem 35. Lebensjahr deutlich an. So sind 60% der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt 60 Jahre oder älter (Anchisi et al., 2001).

2.3 Diagnostik bei Brusterkrankungen

2.3.1 Die klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung mittels Inspektion und Palpation der Brust steht meist am Anfang der Diagnostik (Köchli et al., 1998). Die ärztliche Palpation beider Brüste stellt einen integralen Bestandteil der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung dar. Es wird zusätzlich empfohlen, alle Frauen in der monatlichen Selbstuntersuchung zu schulen. Oft entdecken Patientinnen mit Brustkrebs diesen durch das Abtasten selber (Zylstra, 1999).

Ergebnisse einer randomisierten Screening-Studie über Selbstpalpation in Shanghai, China deuten an, daß diese Intervention keinen Effekt auf Diagnose und Mortalität von Brustkrebs hat (Thomas et al., 1997). In einer britischen Untersuchung zeigte sich nach zehn Jahren fortlaufender Beobachtung zweier Bezirke mit organisierter Palpationsschulung verglichen mit vier ohne eine solche Schulung der Frauen kein Beweis dafür, daß die Selbstpalpation zur Senkung der Mortalität durch Brustkrebs beiträgt (Ellman et al., 1993).

2.3.2 Die Röntgen-Mammographie

Die Röntgen-Mammographie hat sich als effizienteste Methode zur Brustkrebsfrüherkennung erwiesen (Keßler et al., 1995; Buchberger et al., 1997). Bösartige Tumoren und ihre Vorstufen werden unter anderem durch die Detektion suspekten Mikrokalks erkannt. Etwa 30% der invasiven und 40% bis 80% der in situ Karzinome erzeugen suspekten gruppierten, polymorphen Mikrokalk (Schwartz et al., 1988; Goedde et al., 1992). Die Möglichkeit der Identifizierung weichteildichter Veränderungen ohne Kalzifikationen ist abhängig von der Dichte des Parenchyms und dem Vorhandensein mastopathischer Veränderungen.

Nach Baker (1982) liegt die Sensitivität für das Mammakarzinom nahe bei 90% in einer Screening-Population. Eine hohe Parenchymdichte zieht allerdings eine niedrigere Sensitivität nach sich. In allen Altersgruppen ist eine hohe Dichte verbunden mit 10% bis 29% niedrigerer Sensitivität (Rosenberg et al., 1998). Die Limitationen der Röntgen-Mammographie liegen außerdem bei postoperativen Narben sowie Brustimplantaten. Es gibt zur Mammographie verschiedene Screening-Studien, in denen die Brustkrebsmortalität der einbezogenen Frauen verglichen wurde mit der von Frauen, die sich der Standardvorsorge unterzogen. Basierend auf diesen Studien, besteht eine Übereinkunft, daß das Mammographie-Screening die Mortalität an Brustkrebs um 30% senken kann (Tabár et al., 1985, 1989, 1992). Von Nyström et al. (1993) wird eine Senkung der Mortalität um bis zu 25% angegeben.

Ein normales Mammogramm bei bestehender palpabler Struktur schließt weitergehende Untersuchungen, unabhängig vom Alter der Patientin, nicht aus (Zylstra, 1999).

2.3.3 Die Mammasonographie

Die Ultraschalluntersuchung wird vorwiegend zur Darstellung von Läsionen in einer mammographisch dichten Brust genutzt. Das heißt, sie bringt vor allem bei jungen Frauen und Frauen mit dichtem Parenchym einen diagnostischen Vorteil (Bassett et al., 1987). Es können Zysten von soliden Veränderungen abgegrenzt werden (Fornage et al., 1987; Zylstra, 1999).

Sie ist die bevorzugte Methode bei schwangeren Patientinnen. Ansonsten ist sie eine Ergänzungsmethode (Zylstra, 1999). Der diagnostische Vorteil ergibt sich aus der Kombination mit der Röntgenmammographie im klinischen Alltag.

2.3.4 Die Magnetresonanz-Mammographie

In den letzten 18 Jahren kommt in der erweiterten Mammadiagnostik zunehmend die MR-Mammographie zum Einsatz.

Entdeckt wurde die „Magnetresonanz“ von Purcel (1946) und Bloch (1946). Doch erst 1979 veröffentlichten Mansfield et al. erste Aufnahmen von intraoperativ entnommenem Brustgewebe.

In den Jahren 1982 und 1983 sah man reduzierte Signalintensitäten im protonengewichteten Bild bei Karzinomen (Ross et al., 1982; El Yousef et al., 1983). Gleiches beobachteten 1984 El Yousef et al. bei Mammaläsionen in Spinecho- und Inversion-Recovery-Sequenzen. Die Patientinnen wurden noch in Rückenlage untersucht. Erst später fanden die Untersuchungen in Bauchlage statt, um Artefakte durch Bewegungen und Atmung zu minimieren.

Bei dem Einsatz von Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel stellten Heywang et al. (1986) eine Aufnahme dieses Kontrastmittels durch Karzinome fest.

Die Einführung schneller Gradientenecho-Sequenzen (dynamische Meßtechnik) bedeutete eine repetitive Messung gleicher Schichten vor und nach Kontrastmittelinjektion (Kaiser & Zeitler, 1987). Es folgte die Entwicklung einer Doppelspule, so daß die Untersuchung beider Mammæ in nur einem Meßdurchgang möglich wurde (Kaiser & Kess, 1989).

Trotz erhöhter Sensitivität für maligne Läsionen blieb die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) als Verfahren in der Mammadiagnostik einschließlich ihrer diagnostischen Wertigkeit lange umstritten (Heywang et al., 1989). Ein Grund dafür war die Vielfalt der Meßtechniken (Sequenzen; Kontrastmitteldosen), die überwiegend in Europa evaluiert wurden (Fischer et al., 1993; Gribbestad et al., 1994; Orel et al., 1994; Gilles et al., 1995; Stelling, 1995; Weinreb & Newstead, 1995; Boné et al., 1996; Buadu et al., 1996; Fischer et al., 1996; Harms, 1996; Boetes et al., 1997; Boné et al., 1997; Müller-Schimpfle et al., 1997; Mumtaz et al., 1997).

Heute ist man nicht nur in der Lage Drahtmarkierungen durchzuführen, sondern auch zu biopsieren und therapeutische Entfernungen vorzunehmen (Hussman et al., 1993; Doler et al., 1996; Kuhl et al., 1997a; Wurdinger et al., 1997; Thiele et al., 1998).

2.4 Der Phylloides tumor in klinischer Untersuchung, Röntgenmammographie, Mammasonographie und Biopsie

In der klinischen Untersuchung ist es sehr schwierig ihn von einem großen Fibroadenom zu unterscheiden (Chao et al., 2002). Man findet einen derben, oft höckerigen Tumor, der sich palpatorisch gegenüber dem Drüsen- und Fettgewebe abgrenzen lässt (Hoeffken & Lanyi, 1987).

In der Röntgenmammographie stellt sich der Phylloides tumor als eine große, klar umschriebene Masse, ähnlich einem Fibroadenom, dar. Er ist von runder oder ovaler Konfiguration und kann einen Halo aufweisen. Grobkörnige, plaqueartige Verkalkungen werden selten gesehen (Page & Williams, 1991). Strahlige Ausläufer fehlen (Hoeffken & Lanyi, 1987). Die Abgrenzung gegenüber dem umgebenden Parenchym bei dichter Brust und die genaue Erfassung thoraxwandnaher Tumorabschnitte bereiten oft Probleme.

Sonographisch erscheint er meist als inhomogener, solider Tumor. Er kann zystische Anteile besitzen. Eine dorsale Schallverstärkung weist ebenfalls auf einen Phylloides tumor hin (Lieberman et al., 1996; Feder et al., 1999). In einer Studie von Chao et al. (2002) zeigten Phylloides tumoren jedoch häufiger eine dorsale Schallabschwächung. Die Sonographie lässt keine eindeutige Dignitätsbeurteilung zu.

Ergebnisse aus Feinnadelbiopsien und Stanzbiopsien können falsch oder nicht vollständig sein, vor allem in der Differenzierung zwischen benignem Phylloides tumor und Fibroadenom (Shimizu et al., 1994; Berg et al., 1996; Dershaw & Liberman, 1998; Blanco et al., 1999). Die Probeexzision ist nötig und ist die geeignete Möglichkeit, um die Diagnose zu bestätigen.

3 Fragestellung

Das Erscheinungsbild des Mammakarzinoms in der MR-Mammographie (Kaiser, 1990; Heywang-Köbrunner, 1992; Fobben et al., 1995; Orel et al., 1995) und des Duktalen Carcinoma in situ (Gilles et al., 1995; Fischer et al., 1996; Orel et al., 1997; Sittek et al., 1997) wurde in mehreren Arbeiten dargestellt. Zudem gibt es Untersuchungen zur Differenzierungsmöglichkeit kontrastmittelaufnehmender benigner und maligner Herde (Fischer et al., 1993; Kaiser, 1994; Fobben et al., 1995; Kuhl et al., 1995; Boné et al., 1997).

Das Erscheinungsbild bestimmter histologischer Entitäten, wie zum Beispiel das des Phylloides tumors, liegt in Form von Fallberichten vor. Eine systematische Darstellung des Zystadenoma phylloides in der MR-Mammographie existiert meines Wissens nicht. Daher sollen in vorliegender Arbeit folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie ist das Erscheinungsbild von Phylloides tumoren in der MR-Mammographie?
- Existieren Möglichkeiten der Abgrenzung zu Fibroadenomen?
- Ergeben sich differentialdiagnostische Überschneidungen zu anderen Mammatumoren?

4 Material und Methoden

4.1 Patientinnen

4.1.1 Allgemeines Patientengut

Im Zeitraum vom 22.12.94 bis 31.12.01 wurden am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena insgesamt 3583 Magnetresonanz-Mammographien (MRM) im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt.

Um eine möglichst umfassende histologische Korrelation zu erhalten, wurden in dieser Studie ausschließlich die Untersuchungen der Patientinnen ausgewertet, die an der Universitätsfrauenklinik (UFK) der FSU ambulant und/oder stationär betreut wurden. Patientinnen, die außerhalb der Frauenklinik versorgt wurden, blieben in dieser Studie unberücksichtigt. Um eine sichere räumliche Korrelation des entnommenen Mammagewebes mit den in der MRT-Untersuchung auffällig anreichernden Herdbefunden zu erreichen, erfolgte die Zuordnung der Lokalisationen mit Hilfe des Operationsberichtes. Im Interesse einer profunden Auswertung wurden die Herde, die sich nach der Beschreibung nicht eindeutig histologisch zuordnen ließen, wieder aus der Studie ausgeschlossen. Frauen, die sich kurz vor der MR-Untersuchung einem operativen Eingriff, einer Chemotherapie oder einer Bestrahlung der Brust unterzogen hatten, wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Von 1035 Frauen, die durch die Frauenklinik zugewiesen worden waren, gelang eine vollständige Erfassung der klinischen und der histopathologischen Daten unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien bei 694 Patientinnen.

Die 694 im Rahmen der Studie retrospektiv evaluierten Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt im Alter zwischen 16 und 85 Jahren (Durchschnittsalter \pm Standardabweichung $55 \pm 13,4$ Jahre; Median 55,6 Jahre).

Indikationen für die Durchführung einer MR-Mammographie waren die präoperative Diagnostik bei histologisch zu verifizierenden suspekten Palpationsbefunden und/oder malignomverdächtige Ergebnisse aus röntgenmammographischer und/oder mammasonographischer Untersuchung. Bei Patientinnen mit klinisch hochsuspekten oder histologisch bereits gesicherten malignen Herden wurde die MRM zur Suche nach eventuell bestehender Multifokalität oder Multizentrität, Feststellung der Tumorausdehnung und einer

möglichen Infiltration der Pectoralmuskulatur durchgeführt. Patientinnen mit unklaren oder nicht sicher malignen Herdbefunden, bei konventionell unzureichend beurteilbaren Mammæ, erhielten die MRT-Untersuchung, um eine mögliche Malignität festzustellen oder auszuschließen.

Weitere Indikationsstellungen waren Verlaufskontrollen (VK) zur Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie bei Mammakarzinom oder Prothesenkontrolle nach ablativer Therapie und Wiederaufbau der Brust.

Kontraindikationen für die Durchführung einer MRM waren ferromagnetisches Material im Körper, bestehende Kontrastmittelallergie, Klaustrophobie sowie extreme Adipositas der Patientin.

Im Anschluß an die Routineuntersuchung dieser 694 Frauen erfolgte eine histologische Verifizierung von 793 Herden durch eine Operation und/oder Stanzbiopsie. Bei 13 Patientinnen mit 15 Herden fand die Diagnosesicherung durch Stanzbiopsie, Feinnadelpunktion (FNP) oder Vakuumstanzbiopsie statt. Diese ergaben 15 benigne Läsionen. Von den 13 erhielten elf Patientinnen mit 13 Herden eine VK durch Röntgen-Mammographie (zehn) oder MR-Mammographie (eine). Die mittlere Verlaufskontrollzeit \pm Standardabweichung beträgt $28,1 \pm 16,2$ Monate bei einer Spanne von fünf bis 52 Monaten. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden die 13 Patientinnen nicht erneut klinisch oder diagnostisch auffällig.

Die übrigen 681 Frauen erhielten kurz nach der MRT-Untersuchung eine offene Probebiopsie, in Form von Probeexzision, Segmentresektion oder Reduktionsplastik, oder sie wurden mastektomiert. Bei den operierten Frauen wurden durch 737 Eingriffe 778 Herde entfernt. Dabei fand 480mal eine einseitige Probeexzision, 147mal eine einseitige Mastektomie, 40mal ein beidseitiger Eingriff statt; 12 Patientinnen wurden zunächst einseitig und nach einer späteren MRM nochmals einseitig operiert; zwei weitere Patientinnen wurden zunächst beidseits, dann nochmals einseitig operiert.

Es wurden 514 maligne Tumoren bei 471 Frauen und 264 benigne Läsionen bei 242 Frauen gefunden. 32 Patientinnen hatten sowohl maligne Tumoren als auch benigne Veränderungen und werden daher unter den Frauen mit malignen sowie unter denen mit benignen Läsionen aufgeführt.

Die Abbildung 1 verdeutlicht die genannten Angaben nochmals.

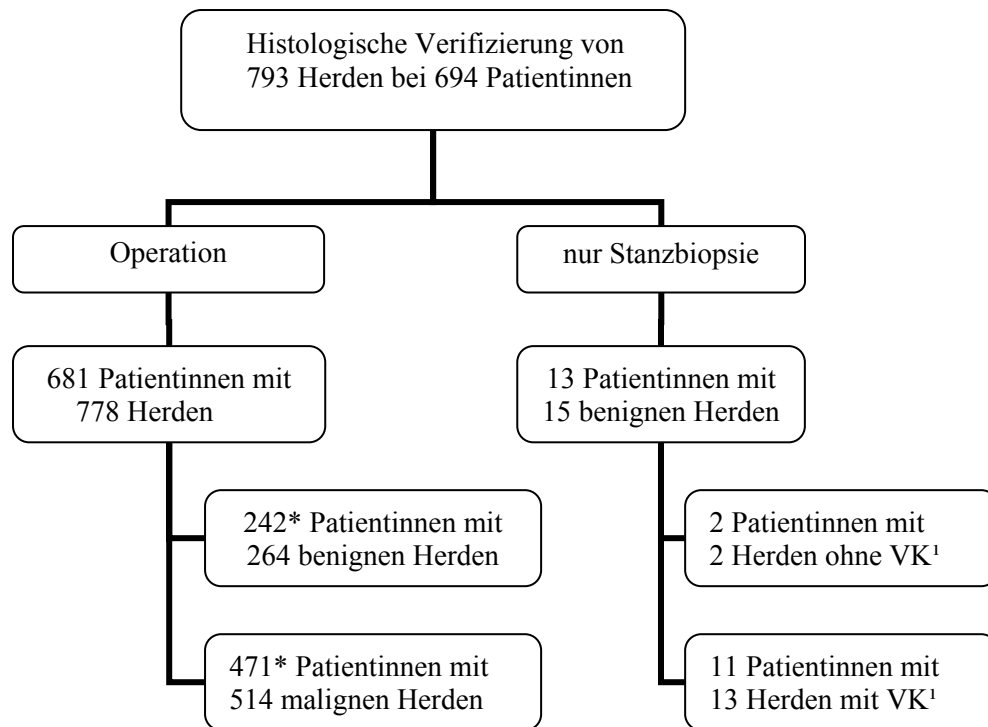


Abb. 1. Einteilung des Patientengutes.

* 32 der 681 operierten Patientinnen besaßen sowohl benigne als auch maligne Herde. Sie werden daher in beiden Gruppen aufgeführt.

¹ VK...Verlaufskontrolle

4.1.2 Spezielles Patientengut

Unter den durch Probeexzision histologisch gesicherten Läsionen fanden sich 23 Zystadenoma phylloides und ein Zystosarkoma phylloides bei 23 Patientinnen. Darunter befinden sich drei Tumoren bei drei Patientinnen, deren Bilder zum Zeitpunkt der retrospektiven Betrachtung der übrigen Fälle entliehen waren. Entsprechend wurden diese Fälle nach Rückgabe der Aufnahmen in die vorliegende Studie über den Phylloidestumor einbezogen. In Abbildung 1 werden die drei Patientinnen/Tumoren unter den 681 Patientinnen mit 778 operativ entfernten Läsionen nicht mit angeführt.

23 Läsionen waren Ersttumoren (22 Zystadenoma phylloides, ein Zystosarkoma phylloides). Einer der benignen Ersttumoren rezidierte. Es gehen somit in diese Studie über die Erscheinung des Phylloidestumors in der MR-Mammographie 24 Beschreibungen ein.

Von den 23 Patientinnen hatten fünf bereits mindestens einen früheren operativen Eingriff an der gleichen oder der gegenseitigen Brust in Form einer Probeexzision (sechs Monate bis fünf Jahre zurück). Bei diesen fünf Frauen waren Fibroadenome entfernt worden. Sechs Patientinnen waren zwei bis 24 Monate vor der MRT-Untersuchung ipsilateral gestanzt worden. Die Stanzbiopsien ergaben Fibroadenome und einmal eine fibröse Mastopathie.

Nach der MR-mammographischen Untersuchung wurden 21 benigne Ersttumoren sowie das benigne Tumorrezidiv durch eine offene Probebiopsie entfernt. Das Zystosarkom wurde durch eine brusterhaltende Operation therapiert. Bei zwei benignen Tumoren wurde intraoperativ nachreseziert. Ein benigner und der maligne Phylloidestumor wurden in einer zusätzlichen Operation vollständig entfernt. Eine der Patientinnen mit Zystadenom unterzog sich nach der MRM einer lokalen Lasertherapie der Läsion.

Keine der 23 Patientinnen erhielt eine Axilladisektion oder eine postoperative Behandlung.

Die Vergleichsgruppe setzt sich aus 75 präoperativ untersuchten Patientinnen mit 81 in der histologischen Aufarbeitung nachgewiesenen Fibroadenomen und fibroadenomatösen Veränderungen zusammen. Fünf weitere Patientinnen mit Fibroadenomen gehen in die vorliegende Studie nicht ein. Eine Patientin darunter hatte ipsilateral zusätzlich ein invasives Karzinom. Um sicher zu gehen, daß nicht die Bewertung des Malignomherdes vorliegt, wurde sie ausgeschlossen. Vier Patientinnen mit kleinem Fibroadenom bzw. nur geringen fibroadenomatösen Veränderungen und mit zusätzlichem Phylloidestumor wurden in die Gruppe der Patientinnen mit Phylloidestumor gezählt, um voneinander unabhängige Stichproben zu gewährleisten.

17 der 75 Frauen hatten schon mindestens eine Probeexzision oder Stanzbiopsie an der ipsi- oder kontralateralen Brust erfahren (ein bis 19 Jahre vor der MRT-Untersuchung). Bei allen Eingriffen wurde ein benigner Befund erstellt. Innerhalb des Jahres vor der Untersuchung hatten zehn Patientinnen einen ipsi- oder kontralateralen Eingriff erhalten (ein bis neun Monate zurück); dreimal in Form einer Probeexzision, siebenmal als Stanzbiopsie. Die Fälle erbrachten benigne Befunde.

Die 81 Fibroadenome wurden im Rahmen von offenen Probebiopsien entfernt. In zwei Fällen wurde zusätzlich eine Axilladisektion ausgeführt. Bei einem davon wurden axilläre Lymphknotenmetastasen eines unbekannten Primums G3 mit Verdacht auf Mammakarzinom gefunden. Das Mammakarzinom bestätigte sich nicht. Im Anschluß an die Operation erhielt die betroffene Patientin eine Radiochemo-Therapie. Bei der anderen Patientin wurden Lymphknotenmetastasen eines sieben Monate zuvor am Rücken rechts basal diagnostizierten Malignen Melanoms pT4aNxMx aus der rechten Axilla entfernt. In der Brust fanden sich keine Metastasen.

4.2 Untersuchungstechnik der MR-Mammographie

Die Messungen fanden gemäß eines einheitlichen Untersuchungsprotokolls im Anschluß an Anamneseerhebung und Aufklärung der Patientin statt. Genutzt wurde ein MR-Tomograph Gyroscan ACS II (Philips, Medizintechnik Hamburg, Deutschland) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla.

Der Patientin wurde vorab ein intravenöser Zugang in die Ellbeuge oder, wenn das nicht möglich war, in eine Vene des Handrückens gelegt. Danach wurde sie in Bauchlage auf der Untersuchungsfläche des MRT-Gerätes positioniert und die Brüste fielen in eine Mamma-Oberflächen-Doppelspule (Medizintechnik Hamburg, Deutschland). Die Mammæ sollten möglichst keiner Deformation unterliegen.

Es wurde jede Patientin darauf hingewiesen, daß es wesentlich für die Bildqualität ist, ruhig zu liegen.

Durchführung der Messung:

Die gesamte MRT-Untersuchung dauerte circa 25 bis 30 Minuten.

1. Die Messung begann mit einer T1-gewichteten Spinecho-Übersichtssequenz, der sog. Scout Sequenz. Die Repetitionszeit (TR) betrug 121ms, die Echozeit (TE) 13ms, der Flipwinkel 90° , die Schichtdicke 5mm. Die Bildmatrix hatte 179x256 Pixel, das Field of view (FOV) 450mm. Es lag eine vollautomatische Abstimmung der Meßparameter vor, die die ganze Zeit über beibehalten wurde. Dabei wurde die korrekte Lage beider Mammae geprüft und die Planung der folgenden Sequenzen vorgenommen.

2. Eine T1-gewichtete 2D/Gradientenecho-Sequenz in koronarer Schnittführung schloß sich an.

Die Parameter waren: TR= 96ms,

TE= 5,0ms,

Flipwinkel= 80° ,

Schichtdicke= 4mm,

Gap= 0,4mm,

FOV= 350mm,

Bildmatrix= 205x256 Pixel.

Beurteilt wurden Inhomogenitäten und Artefaktbildungen. Wenn nötig wurde Meßteil 2 nach erneuter Abstimmung wiederholt.

3. Im Anschluß erfolgte die dynamische Messung beginnend mit einer T1-gewichteten multislice 2D/FFE-präkontrast-Sequenz. Diese fand üblicherweise in transversaler Orientierung statt. Dabei wurden während einer Sequenz 24 Schichten akquiriert.

Die Parameter waren: TR= 97ms,

TE= 5,0ms,

Flipwinkel= 80° ,

Schichtdicke= 4mm,

Gap= 0,4mm,

FOV= 350mm,

Bildmatrix= 256x256 Pixel.

Die räumliche Auflösung betrug 1,25mm in der Bildebene in x-y-Richtung.

Nachfolgend wurde das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin) in der Konzentration von 0,1mmol pro Kilogramm Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion (<10sec) gegeben. Bei kubital liegender Kanüle wurden kurz danach 20ml, bei Lage im Handrücken 30ml physiologische Kochsalzlösung intravasal appliziert.

Unmittelbar nach der Gadoliniuminjektion starteten die in einminütigen Abständen erfolgenden Postkontrast-Sequenzen der Dynamik bis insgesamt sieben Minuten nach der Bolusinjektion. Es galten dieselben Parameter wie für die Präkontrast-Messung.

4. Eine Messung in koronarer Orientierung erfolgte zehn Minuten nach Kontrastmittelapplikation. Die Parameter entsprachen denen der Präkontrast-Aufnahmen (siehe 2.).

5. Abschließend wurde eine transversal ausgerichtete T2-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz (TSE) akquiriert.

Die Parameter waren: TR= 4000ms,

TE= 300ms,

Flipwinkel= 90°,

Schichtdicke= 4mm,

Gap= 0,4mm,

FOV= 350mm,

Bildmatrix= 193x256 Pixel.

6. In der Bildnachbearbeitung wurden die Nativbilder von den Aufnahmen der ersten bis siebten Minute nach Gadoliniumgabe subtrahiert. Sie dienen dazu anreichernde Bezirke besser zu detektieren.

Bei thoraxwandnahen Herden wurden die dynamischen Aufnahmen in koronarer Schnittführung angefertigt. Die T1-gewichtete 2D/Gradientenecho-Sequenz (Schritt 2) sowie die Messung zehn Minuten nach der Gadoliniuminjektion (Schritt 4) fanden dann in transversaler Orientierung statt.

4.3 Datenanalyse: Auswertung der MR-Mammographie

In der Routinediagnostik wurden die Aufnahmen direkt im Anschluß an die Untersuchung befundet. Der prospektive Auswertemodus war gekennzeichnet durch Konsensusfindung aus der Meinung zweier Ärzte (ein Assistenzarzt zusammen mit einem Facharzt) mit Erfahrung von bis zu zwei Jahren in der Bewertung von MRM-Bildern. Die Überweisungsgründe einschließlich Röntgenmammographie- und Sonographiebefunden waren bekannt.

Es wurden bildmorphologische als auch kontrastmitteldynamische Kriterien beurteilt.

Zunächst betrachtete man die Subtraktionsbilder, um anreichernde Areale rasch zu finden. Anschließend beurteilte man morphologische Kriterien in den Nativ- und Originalaufnahmen wie zum Beispiel Form, Rand, Größe eines Herdes. Das Signal in den T1-gewichteten Aufnahmen (synonym: T1-Aufnahme, T1-Bild, T1) und in den T2-gewichteten Aufnahmen (synonym: T2-Aufnahme, T2-Bild, T2) spielte ebenso eine Rolle wie das Kontrastmittelverhalten von Läsionen.

Zur Ermittlung der prozentualen Signalzunahme bediente man sich Meßfeldern, sog. Regions of interest (ROI). Sie zeigen die jeweiligen Signalintensitäten zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der ROI an. Dabei wurde die Signalintensitäts-Zeit-Kurve für die gekennzeichnete ROI mit Hilfe eines automatischen Programms erstellt. In Abhängigkeit von der Herdkonfiguration wurden 2 bis 20 Signalintensitäts-Zeit-Kurven errechnet.

Es galten eine Anreicherung (Enhancement) im Herd von $\geq 80\%$ in den ersten zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe (sog. Wash-in-Phänomen), ein anschließendes Konstantbleiben (sog. Plateau-Phänomen) oder ein anschließendes deutliches Abnehmen ($\geq 10\%$ des Maximalwertes) der Signalintensität (sog. Wash-out-Phänomen) als Hauptkriterien für eine mögliche Malignität.

Zur weiteren Differenzierung des Kontrastmittelverhaltens wurden die in Tabelle 1 aufgeführten möglichen Kurvenverläufe genutzt. Eine schematische Darstellung dieser Kurvenverläufe soll die Abbildung 2 vermitteln.

Tabelle 1. Mögliches Signalverhalten nach Kontrastmittelgabe.

KM ...Kontrastmittel

1) kontinuierlich (kein Maximum während der Meßzeit erreicht)	a) kontinuierliche, langsame KM- Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> entspricht normalem Drüsenparenchym oder Fettgewebe
	b) kontinuierliche, raschere KM- Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> entspricht benignen Läsionen
	c) Zunahme der Signalstärke von $\geq 80\%$ in den ersten zwei Minuten nach KM- Gabe mit anschließender Kontinuität	<ul style="list-style-type: none"> entspricht stark vaskularisiertem Gewebe; Fibroadenom, aber auch maligne Veränderungen möglich
2) Zunahme der Signalstärke von $\geq 80\%$ in den ersten 2 Minuten nach KM-Gabe (Wash-in-Phänomen), anschließend konstantes Signal (Plateau-Phänomen)		<ul style="list-style-type: none"> Verdacht auf maligne Läsion, aber auch benigne Veränderungen möglich
3) Zunahme der Signalstärke von $\geq 80\%$ in den ersten 2 Minuten nach KM-Gabe (Wash-in-Phänomen), anschließend rasche Signalverminderung (Wash-out-Phänomen)		<ul style="list-style-type: none"> starker Verdacht auf ein Karzinom

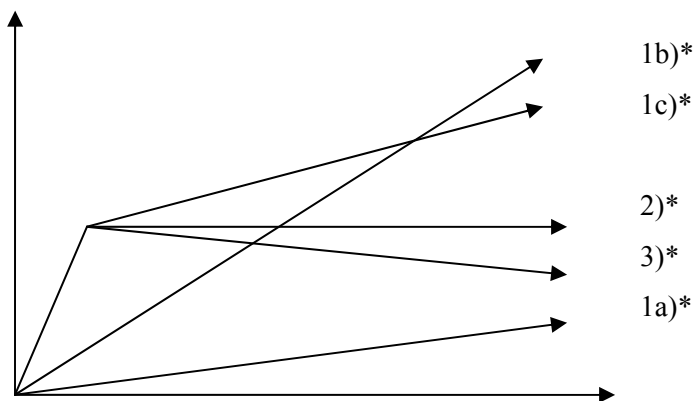


Abb. 2. Schematische Darstellung des Signalverhaltens nach Kontrastmittelgabe.

* Die Nummern bezeichnen den Kurventyp aus Tabelle 1.

Die Kriterien unscharfe Ränder und irreguläre Form des Herdes in den T1-gewichteten Aufnahmen, frühes zentripetales Kontrastmittel-Enhancement sowie niedrige Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen sprachen ebenfalls für eine bösartige Veränderung. Zudem galt eine unilaterale segmentale Anreicherung als malignomverdächtig, insbesondere bei Verdacht auf DCIS (Duktales Carcinoma in situ).

Im retrospektiven Auswertemodus interpretierten zwei in der MR-Mammographie erfahrene Radiologen die Bilder im Konsens neu. Dies fand anhand der Filmkopien statt. Anamnese und Vorbefunde waren auch jetzt bekannt, nicht jedoch das damals zeitlich folgende Procedere oder der histopathologische Befund. Nach Abschluß der Beschreibung und Befundung der in den MR-mammographischen Abbildungen detektierten Läsionen wurden diese den histopathologischen Ergebnissen unter Berücksichtigung der Operationslokalisation zugeordnet.

Neben der Größe, das bedeutet der größte erkennbare Durchmesser in einer der den Herd abbildenden Schichten, gingen die folgenden morphologischen und kinetischen Charakteristika in die Auswertung der vorliegenden Studie ein.

- Ränder im T1-gewichteten Nativbild: scharf oder unscharf;
- Form im T1-gewichteten Nativbild: rund/rundlich, lobuliert oder irregulär;
- Binnenstruktur im T1-gewichteten Nativbild: homogen oder inhomogen;
- Septen: keine Septen innerhalb des Herdes, nicht-anreichernde Septen (non-enhanced) oder anreichernde Septen (enhanced);
- Signalintensität im T1-gewichteten Nativbild im Vergleich zum Drüsenparenchym: hyperintens (synonym: signalreich, signalstark, hell), isointens (synonym: signalgleich) oder hypointens (synonym: signalarm, signalschwach, dunkel) zum Parenchym;
- Signalintensität im T2-gewichteten Bild im Vergleich zum Drüsenparenchym: hyperintens (synonym: signalreich, signalstark, hell) oder hypointens (synonym: signalarm, signalschwach, dunkel). Unter die hypointensen Herde zählten einheitlich hypointense Herde und solche, die sich hypointens mit einem hyperintensiven Zentrum darstellten. Wies ein Tumor ein inhomogenes Signal in den T1- oder T2-gewichteten Abbildungen auf, waren die beurteilenden Radiologen angehalten, ihn der überwiegenden Signalintensität zuzuordnen.
- vermehrte Flüssigkeitsansammlung (Ödem) in den T2-gewichteten Aufnahmen: kein Ödem, diffus bilaterales Ödem, perifokales unilaterales Ödem oder diffus unilaterales Ödem;

- Anreicherungsform in den T1-gewichteten Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe: homogen, inhomogen, zentrifugal, zentripetal oder segmental. Zentrifugales Anreichern bedeutet eine Aufnahme des Kontrastmittels durch den Herd von innen nach außen. Beim zentripetalen Anreicherungstyp findet die Anreicherung von außen nach innen statt.
- Kontrastmittelverhalten (Dynamik): Es wurde gemäß den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien hinsichtlich eines kontinuierlichen Signalanstiegs, eines Plateau- oder Wash-out-Phänomens visuell beurteilt.

Im Rahmen der Lokalisationsangabe wurde die Mamma in Annäherung an eine Halbkugel in vier Quadranten eingeteilt. Läsionen wurden diesen zugeordnet. Bezüglich der Mamille, betrachtet als Spitze der Halbkugel, erfolgten die Abstandsangaben als Millimeter medial, lateral (X-Achse), kranial, kaudal (Y-Achse) und dorsal (Z-Achse).

4.4 Operation und histologische Aufarbeitung

Suspekte Herde wurden durch eine offene Probebiopsie oder eine 14G-Stanzbiopsie entsprechend der beschriebenen Lokalisation in der Mamma entfernt bzw. histologisch gesichert. Bei Probebiopsien erfolgte intraoperativ die Fadenmarkierung des Präparates. Ausschließlich MR-mammographisch detektierbare Herdbefunde wurden präoperativ mittels Drahtmarkierung (Titandraht, MR eyeTM needle, Cook, Mönchengladbach, Deutschland) gekennzeichnet.

Im Institut für Pathologie der FSU Jena fand anschließend, nach Fixierung der Gewebeprobe, die Aufarbeitung des Präparates anhand der gegebenen Markierungen durch 5µm dicke Schnitte im Abstand von 5mm statt.

4.5 Statistische Methoden

Statistische Tests wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Software Version 11.0.1 (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Es wurden der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Exakte Test nach Fisher angewandt. Der Mann-Whitney-Test wurde eingesetzt, um die statistische Signifikanz des Unterschieds im Alter der Patientinnen der beiden Stichproben zu ermitteln. Der Test nach Fisher wurde zur Überprüfung scheinbarer Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Merkmale zwischen den Größenkategorien einer Population und zwischen den beiden Populationen von Tumoren genutzt.

Die Nullhypothese (H_0), die bei beiden Tests galt, besagt, daß sich die Gruppen bezüglich des getesteten Merkmals nicht signifikant unterscheiden.

Der Mann-Whitney-Test wurde einseitig durchgeführt, weil ein Unterschied zwischen den Gruppen erwartet wurde. Im Rahmen des Exakten Tests nach Fisher wurde zweiseitig getestet, da nicht sicher mit einem Unterschied zwischen den Größenkategorien bzw. den Populationen der beiden Entitäten zu rechnen war.

Es wurde auf 95%ige Signifikanz getestet; das Signifikanzniveau lag bei $\alpha=0,05$. Somit konnte bei p-Werten kleiner oder gleich Alpha die Nullhypothese (kein signifikanter Unterschied) zugunsten der Alternativhypothese (H_1) (signifikanter Unterschied vorhanden) abgelehnt werden. Der Unterschied wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

5.1 Histologische Ergebnisse

5.1.1 Allgemeine histopathologische Ergebnisse

Bei insgesamt 697 Patientinnen wurden 796 Läsionen, einschließlich der drei nachfolgend einbezogenen Fälle, stanziobiologisch gesichert oder operativ entfernt. Die Abbildung 3 spiegelt den prozentualen Anteil der einzelnen histopathologischen Gruppen an Veränderungen (entzündliche Läsionen; tumorartige Läsionen; benigne Neoplasien; sonstige benigne Läsionen; non-invasive und invasive Malignome) an der Gesamtzahl wider. Die Tabelle 2 gibt die im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung gefundenen einzelnen entzündlichen, benignen und malignen Veränderungen in den entsprechenden Häufigkeiten wieder.

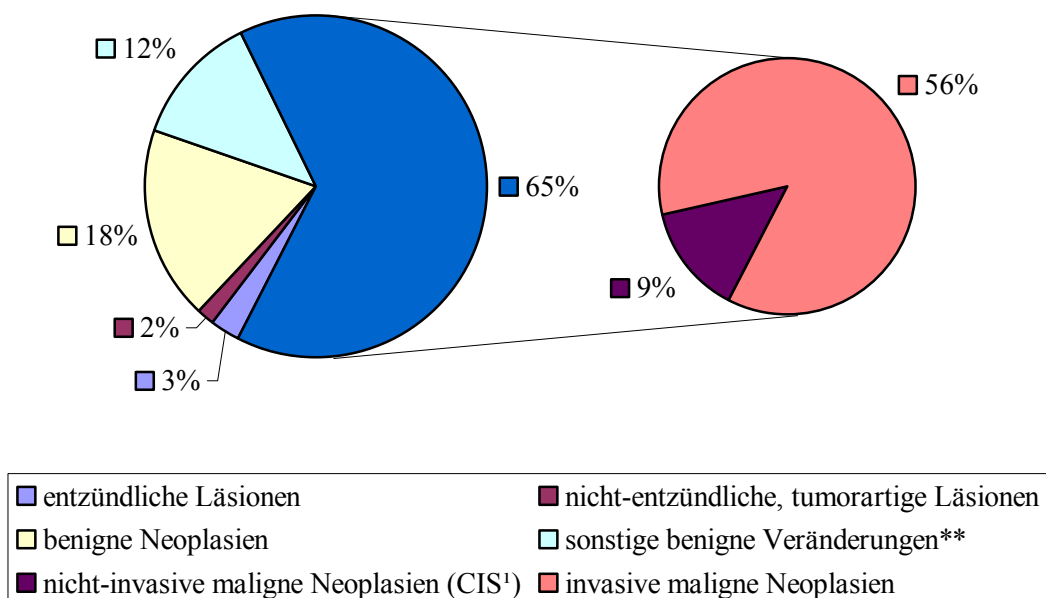


Abb. 3. Prozentualer Anteil der einzelnen histopathologischen Gruppen an Veränderungen an der Gesamtzahl (gerundete Werte).

¹ CIS...Carcinoma in situ, duktales und lobuläre Formen

** neben sklerosierender Adenose des weiteren Epithelhyperplasien, mastopathische Läsionen ohne Atypische duktales Hyperplasie, Abszeß, Narbengewebe, Fibrosis mammae

Tabelle 2. Häufigkeiten der einzelnen histologisch diagnostizierten entzündlichen, benignen und malignen Veränderungen an der Gesamtzahl.

histologische Veränderung	histologische Anzahl: n=796/100%	
	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Entzündliche Läsionen	23	2,9%
Mastitis	19	2,4%
Galaktophoritis	4	0,5%
Tumorartige Läsionen	12	1,5%
Radiäre Narbe	9	1,1%
Atypische duktale Hyperplasie	3	0,4%
Benigne Neoplasien	147	18,5%
Fibroadenom*	109	13,7%
- nicht-phylloides Fibroadenom	86	10,8
- Zystadenoma phylloides	23	2,9%
Papillom*	38	4,8%
Sonstige benigne Veränderungen**	99	12,4%
Maligne Neoplasien	515	64,7%
Carcinoma in situ (CIS ¹)	71	8,9%
Duktales Karzinom	249	31,3%
Lobuläres Karzinom	88	11,1%
Duktal-lobuläres Karzinom	20	2,5%
Tubuläres Karzinom	21	2,6%
Medulläres Karzinom	4	0,5%
Muzinöses Karzinom	2	0,25%
Atypisches muzinöses Karzinom	4	0,5%
Mischtyp-Karzinom	27	3,4%
Papilläres Karzinom	4	0,5%
Inflammatorisches Karzinom	9	1,1%
Neuroendokrines Karzinom	4	0,5%
invasives Paget- Karzinom	1	0,1%
Sonstige invasive Karzinome***	7	0,9%
Zystosarkoma phylloides	1	0,1%
Metastase	3	0,4%

Legende zu Tabelle 2:

¹ CIS...Carcinoma in situ, duktale und lobuläre Formen

* Fibroadenome und Papillome einschließlich fibroadenomatöser Veränderungen bzw. Papillomatosen

** neben sklerosierender Adenose des weiteren Epithelhyperplasien, mastopathische Läsionen ohne Atypische duktale Hyperplasie, Abszeß, Narbengewebe, Fibrosis mammae

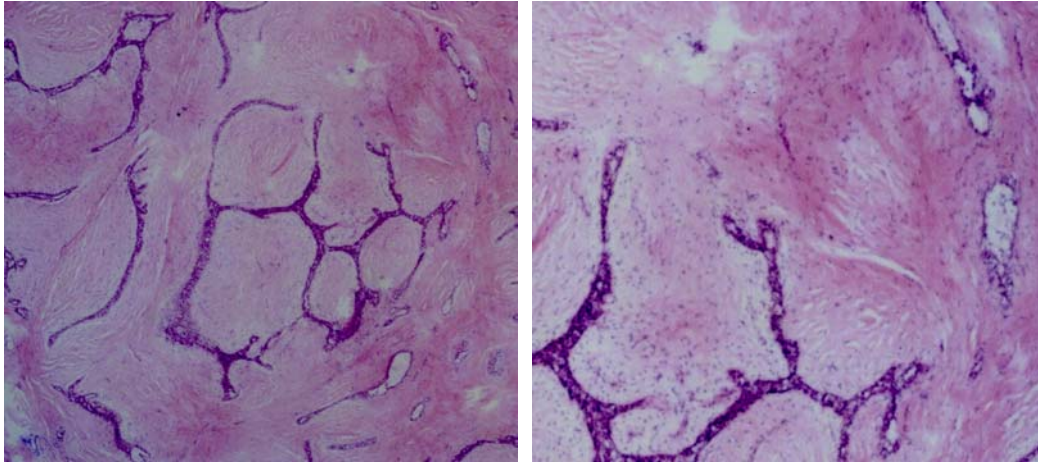
*** Zu dieser Gruppe gehören ein invasiv kribriiformes, ein nicht näher klassifizierbares, ein nicht klassifizierbares atypisches Karzinom, ein Karzinom mit Nekrosen, ein verhornendes Plattenepithelkarzinom, eine angische Karzinose und ein Fall mit multiplen Karzinomherden in der Subcutis der Mamma.

5.1.2 Spezielle histopathologische Ergebnisse

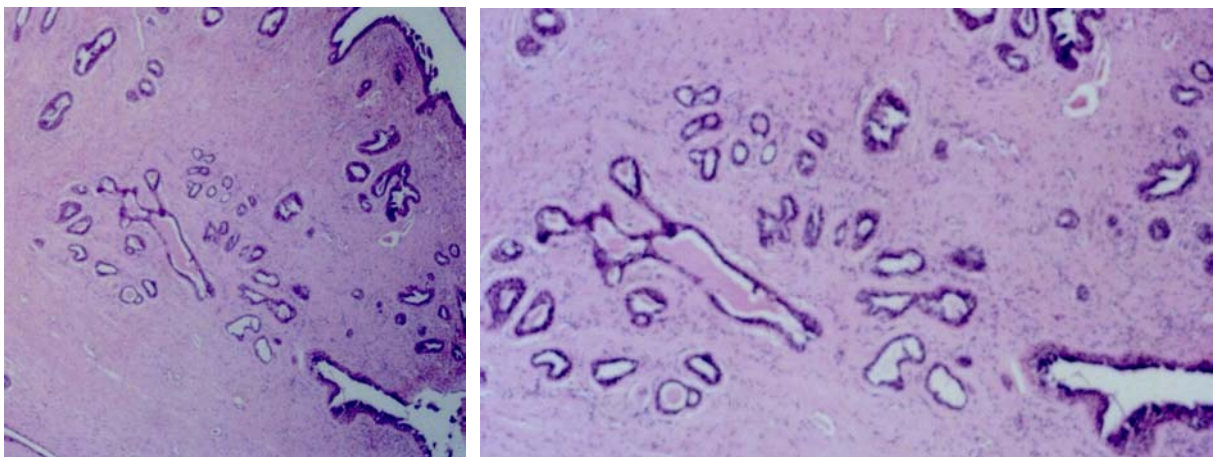
Unter den histologisch gesicherten Läsionen fanden sich insgesamt 23 Zystadenoma phylloides, einschließlich eines Rezidivs, sowie ein Zystosarkoma phylloides bei insgesamt 23 Patientinnen. Die Abbildungen 4, 5 und 6 stellen das histologische Erscheinungsbild zweier benignen und das des malignen Phylloidentumors der vorliegenden Studie dar.

In einem Fall fand sich dorsal (bezogen auf die Lokalisation in der Mamma) des Zystadenoms zusätzlich ein 1cm großes DCIS (Duktales Carcinoma in situ) pTisNxM0R0 G1.

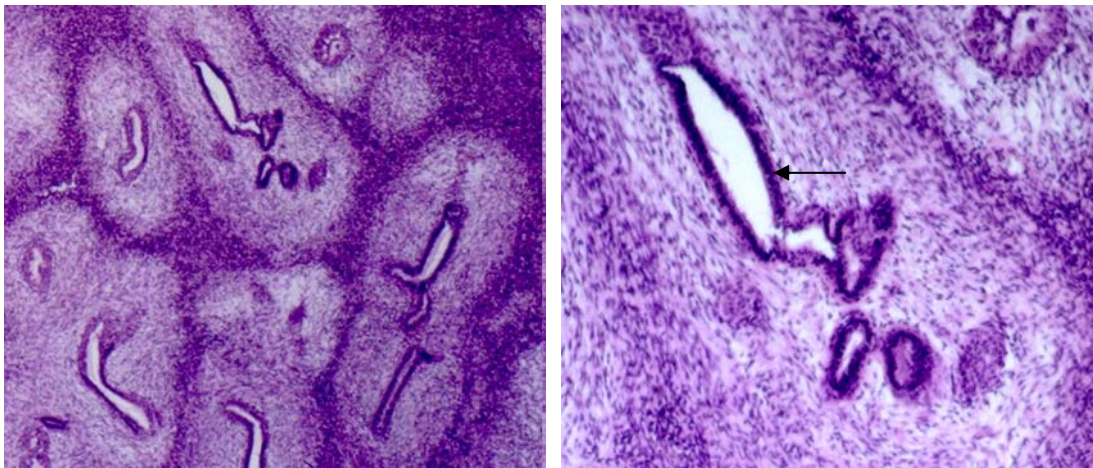
Die 23 Ersttumoren waren zu 52,2% (12 Tumoren) in der linken und zu 47,8% (11 Tumoren) in der rechten Mamma lokalisiert. Kranial befanden sich 13 der 23 Raumforderungen. Kaudal waren zwei Tumoren, unter Ausschluß des Rezidivs, angesiedelt. Das Rezidiv entstand im angrenzenden Quadranten (unten außen) zum Ersttumor (oben außen) der linken Mamma 30 Monate nach dessen Entfernung. Insgesamt wurden acht Ersttumoren als überlappend oder retromamillär beschrieben. Mit sieben Ersttumoren, und damit den meisten, war der obere äußere Quadrant der Mamma der am häufigsten betroffene (30,4%).



4.



5.



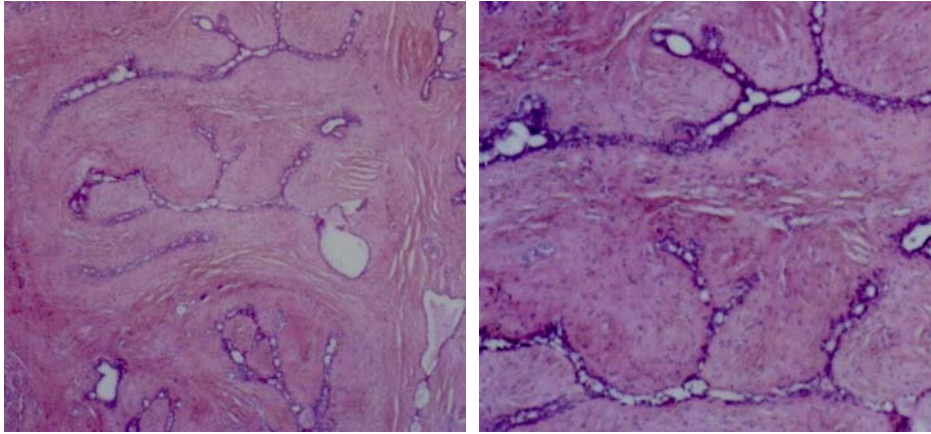
6.

Abb. 4 und 5. Histologische Bilder des Zystadenoma phylloides bei einer 47jährigen (Abb. 4) und einer 48jährigen Patientin (Abb. 5). Zu erkennen sind das zellreiche Stroma, Spalten und Zysten begleitet von Epithelproliferation.

Abb. 6. Histologische Bilder des Zystosarkoma phylloides bei einer 44jährigen Patientin. Zu erkennen sind das gelappte Wuchsmuster, das sehr zellreiche Stroma und die epitheliale Hyperplasie (Pfeil).

Zu der Vergleichsgruppe gehören 81 beschriebene Fibroadenome und fibroadenomatöse Veränderungen bei 75 präoperativ untersuchten Patientinnen. Die Abbildung 7 stellt das histologische Erscheinungsbild eines der Fibroadenome der vorliegenden Studie dar.

Die Fibroadenome waren zu 49,4% (40 Tumoren) in der linken und zu 50,6% (41 Tumoren) in der rechten Mamma lokalisiert. 41 Tumoren fanden sich kranial und 15 kaudal. 25 Tumoren stellten sich retromamillär gelegen oder überlappend dar. Im oberen äußeren Quadranten fanden sich mit 22 Fibroadenomen die meisten Läsionen (27,2%).



7.

Abb. 7. Histologische Bilder des Fibroadenoms bei einer 35jährigen Patientin. Zu erkennen ist die Proliferation des Gangsystems mit hirschgeweihartiger Kompression durch proliferiertes Mantelgewebe.

5.2 Diagnostische Bewertung der Phylloides tumoren in der MR-Mammographie

Prospektiv wurden mittels der MR-Mammographie 19 (79,2%) der 24 Phylloides tumoren als benigne Läsionen bewertet. Das niedrig maligne Zystosarkoma phylloides wurde diesen 19 gutartigen Phylloides tumoren zugerechnet. Es handelt sich um einen falsch-negativen Befund unter den 24 Läsionen (4,2%). Fünfmal (20,8%) wurde in der MR-Mammographie prospektiv ein karzinomsuspekter, falsch-positiver, Befund evaluiert.

Das in einem Fall zusätzlich zum Zystadenoma phylloides histopathologisch gefundene DCIS wurde in der Routine nicht als solches beschrieben. Lediglich das Zystadenom wurde diagnostiziert. Es ist bezüglich des DCIS als falsch-negativer Befund anzusehen.

Diagnostiziert wurden die Phylloides tumoren in der MR-Mammographie bei einer Durchschnittsgröße von 23mm. Der Median lag bei 19mm. Der kleinste benigne Tumor maß 9mm, der größte 50mm. Des Zystosarkom war 75mm groß. Die Größenverteilung ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3. Größenverteilung der Phylloides tumoren in der MR-Mammographie (MRM).

Größe in der MRM	Anzahl der Phylloides tumoren
$\leq 10\text{mm}$	5 (20,8%)
$> 10\text{mm}, \leq 20\text{mm}$	11 (45,8%)
$> 20\text{mm}, \leq 30\text{mm}$	4 (16,7%)
$> 30\text{mm}, \leq 50\text{mm}$	2 (8,3%)
$> 50\text{mm}$	2 (8,3%)

Anhand der Größe ließen sich Kategorien (Gruppen) der Phylloides tumoren erstellen. Die Einteilung erfolgte in vier Kategorien, wobei die Tumoren größer 30mm in eine gemeinsame Gruppe zusammengefaßt wurden:

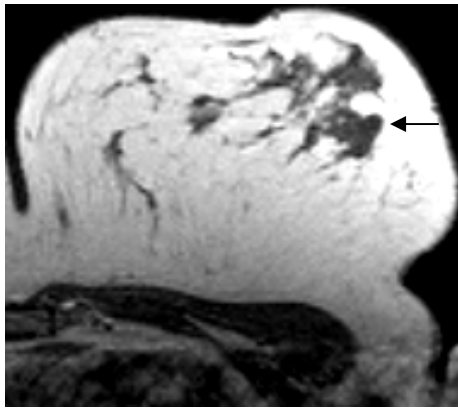
- Kategorie (1): 5 Tumoren $\leq 10\text{mm}$ (9mm - 10mm),
- Kategorie (2): 11 Tumoren $> 10\text{mm}, \leq 20\text{mm}$ (12mm – 20mm),
- Kategorie (3): 4 Tumoren $> 20\text{mm}, \leq 30\text{mm}$ (25mm – 30mm),
- Kategorie (4): 4 Tumoren $> 30\text{mm}$ (35mm – 75mm).

In Kategorie (2) fand sich das benigne Rezidiv, in Kategorie (4) das Zystosarkoma phylloides sowie das mit einem DCIS assoziierte Zystadenoma phylloides. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie betrug von Kategorie (1) bis (4) 42,8 Jahre, 47,5 Jahre, 48 Jahre und 46,5 Jahre.

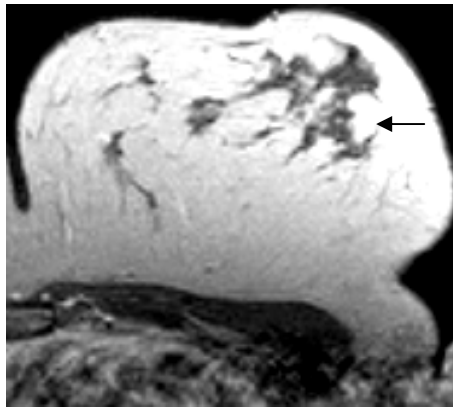
5.3 Erscheinungsbild der Phylloidentumoren in der MR-Mammographie

Zur Dignitätsfeststellung eines Herdes begann die Bewertung mit der Betrachtung der morphologischen Eigenschaften in der T1-Aufnahme vor Gadoliniumgabe. Bei der Beurteilung der morphologischen Kriterien stellten sich 21 der Tumoren scharf berandet in der T1-gewichteten Aufnahme dar. Drei waren unscharf konturiert. 14mal war eine runde Konfiguration auszumachen, zehnmal eine lobulierte Form. Irreguläre, lineare, sternförmige oder retikuläre Strukturen wurden nicht gesehen.

Von den 21 scharf begrenzten Tumoren waren 12 rund und neun lobuliert. Zwei der drei unscharf begrenzten Neubildungen waren rund, eine lobuliert. Ein Beispiel für einen scharfen, lobulierten Herd gibt Abbildung 8.



8a.



8b.

Abb. 8. 48jährige Patientin mit einem 10mm großen Zystadenoma phylloides links kranial-lateral.

a. Der lobulierte Tumor erscheint in der T1-gewichteten Aufnahme vor Kontrastmittelgabe hypointens. Die Binnenstruktur ist homogen. Der Herd besitzt keine Septierung.

b. Der Rand ist in der ersten T1-gewichteten Aufnahme nach Gadoliniuminjektion als scharf zu erkennen. Es imponiert die lobulierte Tumorform.

Eine homogene Binnenstruktur wiesen sieben der 24 Phylloides tumoren auf. Unter diesen sieben hatten drei keine Septierung. Vier wiesen nicht-anreichernde Septen auf. Die restlichen 17 Herde gestalteten sich inhomogen. Neun der inhomogenen Läsionen waren ohne Septum. In sieben Fällen waren Septen, die kein Kontrastmittel aufnahmen, zu verzeichnen. Einmal wurde ein kontrastmittelaufnehmendes Septum beobachtet.

Wie die Verteilung dieser morphologischen Merkmale innerhalb der vier Größenkategorien, vergleichend zur Gesamtpopulation war, gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4. Morphe: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Phylloides tumoren.

Morphologische Merkmale		Gesamt- population n=24/100%*	Kategorien			
			(1) n=5/100%*	(2) n=11/100%*	(3) n=4/100%*	(4) n=4/100%*
Rand	scharf	21/ 87,5%	3/ 60,0%	10/ 90,9%	4/100%	4/100%
	unscharf	3/ 12,5%	2/ 40,0%	1/ 9,1%	0	0
Form	rund	14/ 58,3%	4/ 80,0%	7/ 63,6%	2/ 50,0%	1/ 25,0%
	lobuliert	10/ 41,7%	1/ 20,0%	4/ 36,4%	2/ 50,0%	3/ 75,0%
Binnen- struktur	homogen	7/ 29,2%	2/ 40,0%	4/ 36,4%	1/ 25,0%	0
	inhomogen	17/ 70,8%	3/ 60,0%	7/ 63,6%	3/ 75,0%	4/100%
Septen	keine	12/ 50,0%	3/ 60,0%	6/ 54,5%	1/ 25,0%	2/ 50,0%
	nicht-anreichernd	11/ 45,8%	1/ 20,0%	5/ 45,5%	3/ 75,0%	2/ 50,0%
	anreichernd	1/ 4,2%	1/ 20,0%	0	0	0

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

Im T1-gewichteten Bild stellte sich keiner der Herde signalstärker dar. Alle 24 Tumoren erschienen isointens (neunmal) oder hypointens (15mal) zum Drüsenparenchym.

Die Auswertung der T2-gewichteten Aufnahmen ergab acht hyperintense Herde. In 16 Fällen war der Herd dunkler als das Drüsengewebe. Drei dieser 16 Phylloides tumoren stellten sich mit einem signalreichen Zentrum dar. Die Verteilungen der Phylloides tumoren auf die einzelnen Intensitäten in den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5. Signalintensität: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Phylloides tumoren.

Signalintensität		Gesamt- population n=24/100%*	Kategorien			
			(1) n=5/100%*	(2) n=11/100%*	(3) n=4/100%*	(4) n=4/100%*
T1	hypointens	15/ 62,5%	3/ 60,0%	6/ 54,5%	3/ 75,0%	3/ 75,0%
	isointens	9/ 37,5%	2/ 40,0%	5/ 45,5%	1/ 25,0%	1/ 25,0%
	hyperintens	0	0	0	0	0
T2	hyperintens	8/ 33,3%	1/ 20,0%	2/ 18,2%	1/ 25,0%	4/100%
	hypointens	16/ 66,7%	4/ 80,0%	9/ 81,8%	3/ 75,0%	0
	- davon mit hellem Zentrum	3 von 16/18,75%**	0**	2 von 9/22,2%**	1 von 3/33,3%**	0**

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

** Angaben absolut/in Prozent bzgl. der im T2-Bild hypointensen Herde.

In der Abbildung 9 ist ein in der T1-gewichteten Aufnahme isointenser und in der T2-Aufnahme hypointenser benigner Phylloides tumor dargestellt.

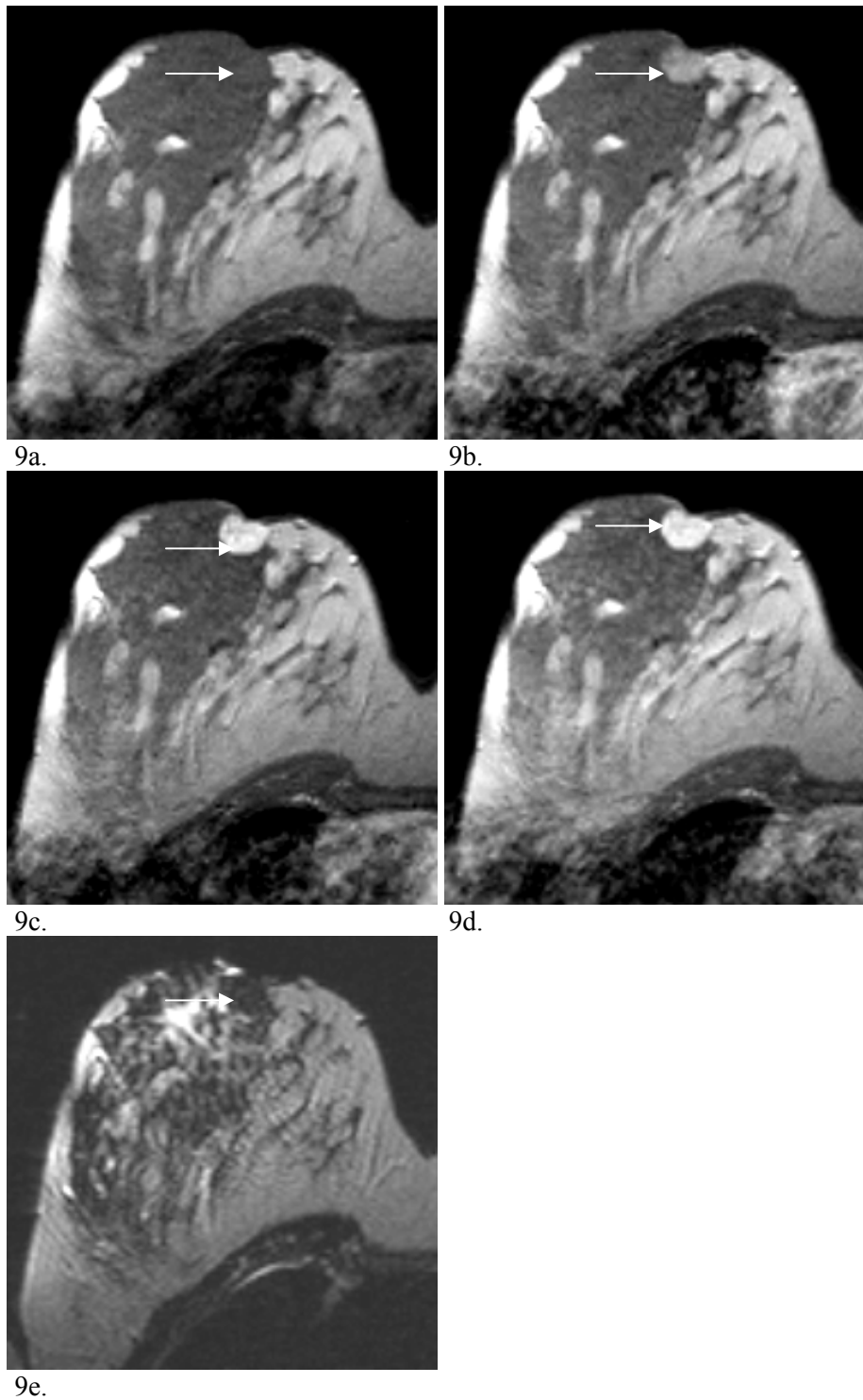


Abb. 9. 19jährige Patientin mit einem 20mm großen Zystadenoma phylloides rechts retromamillär (Pfeil).

a-d. Der glatt berandete runde Herd ist vor der Gadoliniumgabe im T1-gewichteten Bild isointenser Natur (a). Das Kontrastmittel nimmt er homogen und kontinuierlich auf (b-d).

e. In der T2-gewichteten Aufnahme ist der Tumor signalarm.

In den T2-Aufnahmen konnte das Vorhandensein einer vermehrten Flüssigkeitseinlagerung, nachfolgend als Ödem bezeichnet, in den Mammæ beurteilt werden. In vier Fällen zeigte sich ein unilaterales, zum Tumor perifokales Ödem. Bei drei Patientinnen wurde ein diffus in der Brust verteiltes Ödem gesehen: zweimal fand es sich in beiden Mammæ, einmal war es unilateral in der tumortragenden Brust lokalisiert.

Wie sich die Tumoren in den vier Größenkategorien bzgl. des Ödems in den T2-gewichteten Aufnahmen im Vergleich zur Gesamtpopulation darstellten gibt die Tabelle 6 wieder.

Tabelle 6. Ödem: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Phylloides tumoren.

Merkmal im T2-gewichteten Bild			Gesamt- population n=24 /100%*	Kategorien			
				(1) n=5/100%*	(2) n=11/100%*	(3) n=4/100%*	(4) n=4/100%*
Ödem	kein Ödem		17/70,8%	4/80,0%	9/81,8%	2/50,0%	2/50,0%
	diffus bilateral		2/ 8,3%	1/20,0%	1/ 9,1%	0	0
	unilateral	perifokal	4/16,7%	0	0	2/50,0%	2/50,0%
		diffus	1/ 4,2%	0	1/ 9,1%	0	0

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

Nach der Gadoliniuminjektion wurde das Kontrastmittelverhalten der 24 Läsionen beobachtet. Es gestaltete sich homogen in sechs der Phylloides tumoren. Inhomogen waren 16. Zentrifugale sowie zentripetale Aufnahme des Kontrastmittels durch den Tumor kamen jeweils einmal vor.

Eine kontinuierliche Aufnahme des Gadoliniums zeigten 16 der 24 Herde. Drei Tumoren wiesen das Plateau-Phänomen, mit konstantem Signal nach Erreichen der maximalen Signalintensität, auf. In fünf Tumoren kam es nach dem Maximum der Signalintensität zu einem Nachlassen der Signalintensität (Wash-out-Phänomen). Es hatten somit insgesamt acht Tumoren ein karzinomtypisches Enhancement (Plateau; Wash-out).

Tabelle 7 veranschaulicht, wie sich Anreicherungsformen und Signalverläufe der Phylloides tumoren zueinander verhielten. Wie sich die Tumoren in den vier Größenkategorien nach Gabe des Kontrastmittels im Vergleich zur Gesamtpopulation verhielten ist aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 7. Kinetik: Anreicherungsformen und Signalverläufe der Phylloides tumoren.

Anreicherungsform Signalverlauf	homogen*	zentrifugal*	inhomogen*	zentripetal*	Summe*
kontinuierlich*	4/ 16,7%	1/ 4,2%	11/ 45,8%	0	16/ 66,7%
Plateauphase*	0	0	2/ 8,3%	1/ 4,2%	3/ 12,5%
Wash-out-Phänomen*	2/ 8,3%	0	3/ 12,5%	0	5/ 20,8%
Summe*	6/ 25,0%	1/ 4,2%	16/ 66,7%	1/ 4,2%	—

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation.

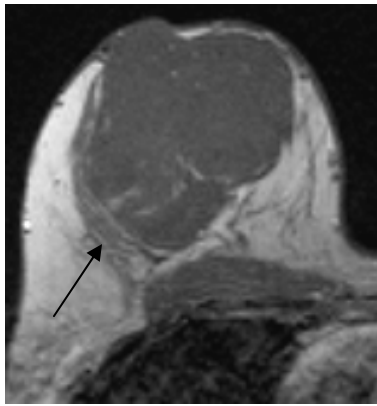
Tabelle 8. Kinetik: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Phylloides tumoren.

Kinetische Merkmale		Gesamt- population n=24/100%*	Kategorien			
			(1) n=5/ 100%*	(2) n=11/ 100%*	(3) n=4/ 100%*	(4) n=4/ 100%*
Anreiche- rungsform	homogen	6/ 25,0%	2/ 40,0%	2/ 18,2%	2/ 50,0%	0
	zentrifugal	1/ 4,2%	0	1/ 9,1%	0	0
	inhomogen	16/ 66,7%	3/ 60,0%	7/ 63,7%	2/ 50,0%	4/100%
	zentripetal	1/ 4,2%	0	1/ 9,1%	0	0
Signal- verlauf	kontinuierlich	16/ 66,7%	3/ 60,0%	9/ 81,8%	3/ 75,0%	1/ 25,0%
	Plateauphase	3/ 12,5%	1/ 20,0%	1/ 9,1%	0	1/ 25,0%
	Wash-out-Phänomen	5/ 20,8%	1/ 20,0%	1/ 9,1%	1/ 25,0%	2/ 50,0%

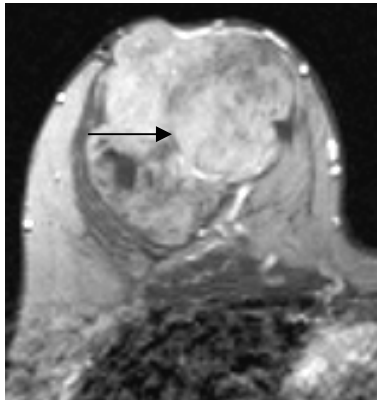
* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

Das Zystosarkoma phylloides wurde prospektiv als benigne Läsion gedeutet. Es handelt sich um einen falsch-negativen Befund. Der Tumor war 75mm groß und zeigte nachfolgend aufgeführte Merkmale. Er hatte eine umschriebene, scharfe Randkontur, vergesellschaftet mit einer lobulierten Konfiguration. Der Herd hatte eine inhomogene Binnenstruktur mit Septen, die kein Gadolinium aufnahmen. Er erschien im T1-Bild signalarm. In der T2-Aufnahme war er signalstark. Ein perifokales Ödem war zu sehen. Das Kontrastmittel wurde durch den Herd inhomogen aufgenommen und er wies das Wash-out-Phänomen auf.

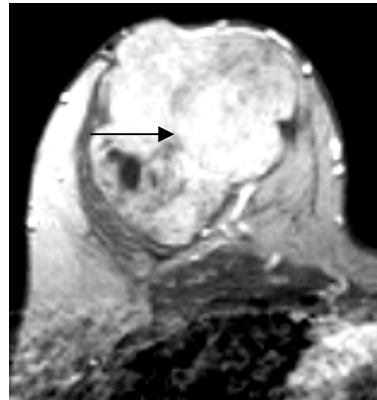
Die Abbildung 10 stellt die Eigenschaften des Zystosarkoma phylloides dar.



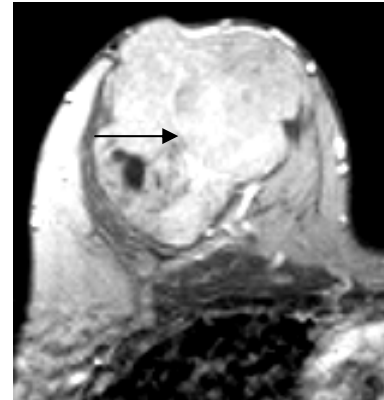
10a.



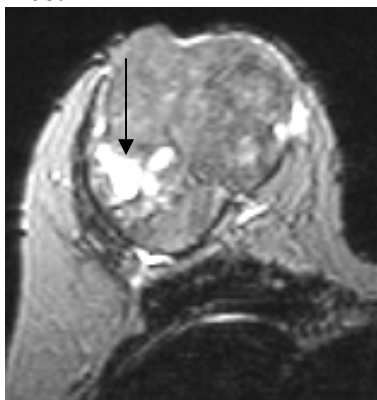
10b.



10c.



10d.



10e.

Abb. 10. 44jährige Patientin mit einem 75mm großen Zystosarkoma phylloides niedriger Malignität, das die gesamte rechte Mamma ausfüllt. Das histologische Bild des Tumors ist in Abb. 6 dargestellt.

a. In der T1-gewichteten Nativaufnahme ist ein bis an die Haut reichender lobulierter, glatt begrenzter Tumor zu sehen. Dieser ist hypointens gegenüber dem verdrängten Parenchym und besitzt eine inhomogene Binnenstruktur. Das komprimierte Drüsengewebe ist in deutlich zu sehen (Pfeil).

b-d. Nach der Injektion des Kontrastmittels bestätigt sich der inhomogene Aufbau in den T1-gewichteten Bildern. Der Herd bleibt bis sieben Minuten nach Kontrastmittelgabe scharf berandet. Die Septen nehmen kein Gadolinium auf (Pfeil).

e. Durch die T2-gewichtete Aufnahme werden die zystischen Areale, die in den anderen Bildern bereits zu sehen sind, besonders hervorgehoben (Pfeil). Die soliden Tumoranteile erscheinen hyperintens gegenüber dem Parenchym.

In der Routinediagnostik wurde bei insgesamt fünf (20,8%) der 24 Läsionen der Verdacht auf ein invasives Karzinom oder ein Carcinoma in situ geäußert. Es handelt sich um falsch-positive Befunde. Die Verteilung der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde der Routinediagnostik auf die Kategorien sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9. Prospektiv falsch-positive Beurteilungen der Phylloides tumoren in den Größenkategorien.

Kategorie	(1) n=5	(2) n=11	(3) n=4	(4) n=4	Summe n=24
falsch-negativ (absolut/Prozent)	0*	0*	0*	1/25%*	1/ 4,2%**
falsch-positiv (absolut/Prozent)	3/60%*	1/ 9,1%*	0*	1/25%*	5/20,8%**

* Diese Prozentwerte beziehen sich auf die Zahl der Phylloides tumoren in der jeweiligen Kategorie.

** Diese Prozentwerte beziehen sich auf die insgesamt beschriebenen 24 Phylloides tumoren.

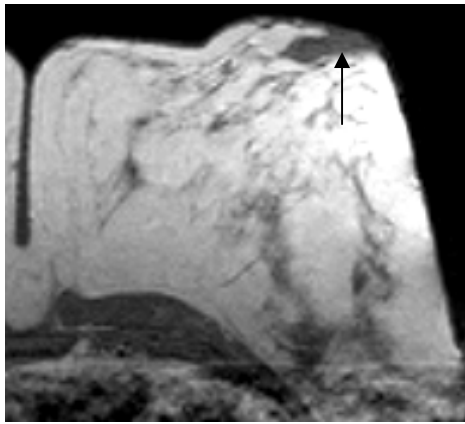
Die als malignomsuspekt angesehenen Fälle sollen noch einmal gesondert betrachtet werden. Die Größen der Raumforderungen betrugen 9mm, 10mm, 10mm, 15mm und 50mm. Drei der Herde hatten einen scharfen Randsaum. Zwei davon waren von runder Form, einer lobuliert. Zwei Herde zeigten sich unscharf konturiert und waren von runder bzw. lobulierter Gestalt. Keiner der Tumoren wies eine Septierung auf. Vier waren in ihrer Binnenstruktur inhomogen, einer homogen.

In den T1-Aufnahmen stellten sich drei der fünf Herde als isointens und zwei als hypointens zum Drüsenparenchym dar. Die Herde waren in den T2-gewichteten Aufnahmen viermal hypointens, einer erschien hyperintens.

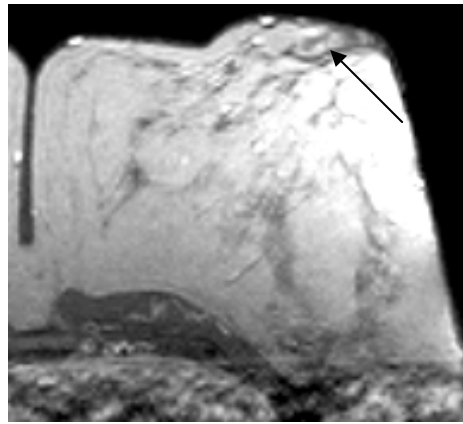
Bei einer Patientin trat ein unilaterales, zum Phylloides tumor perifokales Ödem auf.

Im Kontrastmittelverhalten waren zwei Tumoren homogen. Die übrigen drei Herde nahmen das Kontrastmittel inhomogen auf. In jeweils zwei Fällen wurde eine Plateau-Phase bzw. ein Auswaschen nach Erreichen der maximalen Signalintensität beobachtet. Vier Herde wiesen also karzinomtypisches Kontrastmittelverhalten auf.

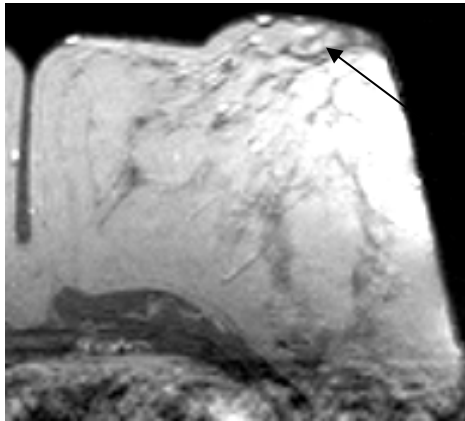
Einer der falsch-positiv beurteilten benignen Phylloides tumoren ist in Abbildung 11 zu sehen.



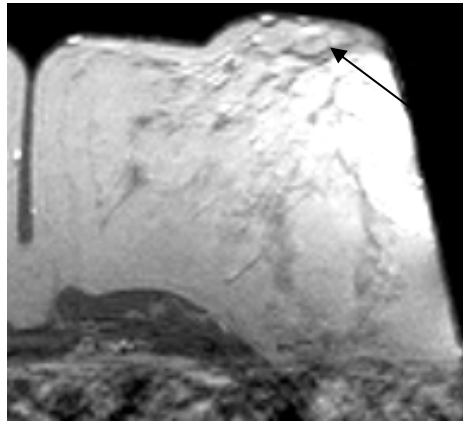
11a.



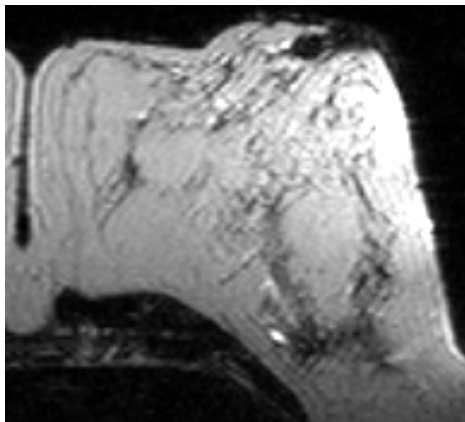
11b.



11c.



11d.



11e.

Abb. 11. Aufnahmen einer 48jährigen Patientin mit 15mm großen Zystadenoma phylloides in der linken Mamma retromamillär lateral (Pfeil). Die histologischen Aufnahmen des Phylloidentumors sind in Abbildung 5 dargestellt.

a. Die T1-gewichtete Aufnahme vor Kontrastmittelgabe läßt den Tumor als hypointens zum Drüsenparenchym erkennen. Er ist von lobulierter Form und glatt berandet. In der Nativaufnahme kommt eine homogene Binnenstruktur zur Geltung.

b-d. Der Tumor nimmt das Kontrastmittel inhomogen auf und weist das Plateau-Phänomen auf. Er besitzt nicht-anreichernde Septen (Pfeil in b-d).

e. In der T2-gewichteten Aufnahme erscheint die Läsion hypointens.

In Kategorie (2) (Phylloides Tumoren >10mm, ≤20mm) fand sich das nach 30 Monaten aufgetretene benigne Rezidiv. Der Rezidivtumor zeigte eine fast gleiche Verteilung der Eigenschaften wie der Ersttumor. Ein Unterschied bestand in der Septierung und im Anreicherungsverhalten. Der Ersttumor besaß nicht-anreichernde Septen und nahm das Gadolinium inhomogen auf. Das Rezidiv wies keine Septen auf und reichernte homogen an. Die Tabelle 10 stellt die Eigenschaften des beobachteten Rezidivs denen seines Ersttumors gegenüber.

Tabelle 10. Gegenüberstellung: Merkmale des benignen Phylloides Tumors und seines Rezidivs.

Merkmale	Ersttumor	Rezidiv
<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation • Größe • Rand/Form • Binnenstruktur/Septen • T1-/T2-Wichtung • Ödem • Anreicherungsform • Signalverlauf, visuell beurteilt 	kranial-lateral 20mm scharf/lobuliert inhomogen/nicht-anreichernd isointens/hypointens kein Ödem inhomogen kontinuierlich	kaudal-lateral 15mm scharf/lobuliert inhomogen/keine isointens/hypointens kein Ödem homogen kontinuierlich

5.4 Diagnostische Bewertung der Fibroadenome in der MR-Mammographie

In der Routinediagnostik wurden 57, der in der vorliegenden Studie betrachteten 81 Fibroadenome, als benigne diagnostiziert, 22 als maligne Tumoren interpretiert. Zweimal war kein eindeutiger Herd auszumachen. Die 22 malignen Bewertungen sind falsch-positive Fälle (27,2%). Somit waren 59 (72,8%) Bewertungen richtig-negativ.

Die diagnostischen Größen der 81 beschriebenen Fibroadenome in der MR-Mammographie lagen zwischen 3mm und 70mm. Daraus ergeben sich die durchschnittliche Größe von 19mm und der Median von 15mm. Anhand der Tabelle 11 läßt sich die Verteilung auf die verschiedenen Größen erkennen.

Tabelle 11. Größenverteilung der Fibroadenome in der MR-Mammographie (MRM).

Größe in der MRM	Anzahl der Fibroadenome
≤ 10mm	22 (27,2%)
> 10mm, ≤ 20mm	38 (46,9%)
>20mm, ≤ 30mm	13 (16%)
> 30mm, ≤ 50mm	5 (6,2%)
> 50mm	3 (3,7%)

Für die Fibroadenome wurden anhand der Größe Kategorien (Gruppen) erstellt, die denen der Phylloides tumoren entsprechen. Alle Tumoren größer 30mm wurden in Kategorie (4) zusammengefaßt.

- Kategorie (1): 22 Tumoren ≤10mm (3mm - 10mm),
- Kategorie (2): 38 Tumoren >10mm, ≤20mm (12mm – 20mm),
- Kategorie (3): 13 Tumoren >20mm, ≤30mm (25mm – 30mm),
- Kategorie (4): 8 Tumoren >30mm (40mm – 70mm).

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie betrug von Kategorie (1) bis (4) 43,5 Jahre, 41,7 Jahre, 36,4 Jahre und 40,9 Jahre.

5.5 Erscheinungsbild der Fibroadenome in der MR-Mammographie

Zuerst wurden die morphologischen Eigenheiten der Fibroadenome beschrieben. Unter den 81 Fibroadenomen besaßen 57 einen scharfen Rand, 24 einen unscharfen. 45 Tumoren waren rund, 28 von lobulierter Konfiguration. In acht Fällen trat eine irreguläre Formation in Erscheinung. Lineare, sternförmige oder retikuläre Strukturen wurden nicht gesehen. Die 57 scharf begrenzten Läsionen waren 32mal rund, 24mal lobuliert und einmal irregulär geformt. Von den 24 unscharf berandeten Fibroadenomen stellten sich 13 als runde, vier als lobulierte und sieben als irreguläre Herde dar.

Homogene und inhomogene Binnenstruktur im nativen T1-gewichteten Bild traten 41mal bzw. 40mal auf. Es hatten 25 Herde eine innere Septierung. Darunter befanden sich 22 Septierungen, die kein Kontrastmittel anreicherten. In drei Tumoren existierten Septen, die Kontrastmittel aufnahmen. 56 Herde trugen kein Septum. Die 41 in der nativen T1-gewichteten Aufnahme homogen erscheinenden Herde hatten 30mal kein Septum. In acht Fällen sah man Septen, die nicht anreicherten und in drei Fällen solche, die anreicherten. 26 der 40 inhomogen imponierenden Fibroadenome besaßen keine Septierung. Die übrigen 14 Läsionen wiesen nicht-anreichernde Septen auf. Keiner der inhomogenen Tumoren hatte Septen, die Gadolinium aufnahmen. Die Verteilung dieser morphologischen Merkmale innerhalb der vier Kategorien, vergleichend zur Gesamtpopulation, spiegelt Tabelle 12 wider.

Tabelle 12. Morphe: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Fibroadenome.

Morphologische Merkmale		Gesamt- population n=81/100%*	Kategorien			
			(1) n=22/100%*	(2) n=38/100%*	(3) n=13/100%*	(4) n=8/100%*
Rand	scharf	57/70,4%	17/77,3%	29/76,3%	7/53,8%	4/50,0%
	unscharf	24/29,6%	5/22,7%	9/23,7%	6/46,2%	4/50,0%
Form	rund	45/55,5%	18/81,8%	21/55,3%	3/23,1%	3/37,5%
	lobuliert	28/34,6%	3/13,6%	15/39,5%	8/61,5%	2/25,0%
	irregulär	8/ 9,9%	1/ 4,5%	2/ 5,3%	2/15,4%	3/37,5%
Binnen- struktur	homogen	41/50,6%	13/59,1%	22/57,9%	5/38,5%	1/12,5%
	inhomogen	40/49,4%	9/40,9%	16/42,1%	8/61,5%	7/87,5%
Septen	keine	56/69,1%	18/81,8%	28/73,7%	7/53,8%	3/37,5%
	nicht-anreichernd	22/27,2%	3/13,6%	9/23,7%	5/38,5%	5/62,5%
	anreichernd	3/ 3,7%	1/ 4,5%	1/ 2,6%	1/ 7,7%	0

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

Die Mehrheit der Fibroadenome hatte eine isointense (39mal) oder hypointense (41mal) Signalintensität in der nativen T1-gewichteten Aufnahme im Vergleich zum Drüsengewebe. Eine Raumforderung erschien hyperintens zur umgebenden Drüse.

Die T2-Bilder zeigten in 27 Fällen einen hellen Herd im Vergleich zum Drüsenkörper. Doppelt so viele Herde (54) wurden als hypointens beschrieben. Drei der hypointensen Fibroadenome besaßen ein hyperintensives Zentrum. Die Verteilungen der Fibroadenome der Kategorien, vergleichend zur Gesamtpopulation, auf die Signalintensitäten im T1- und T2-Bild sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

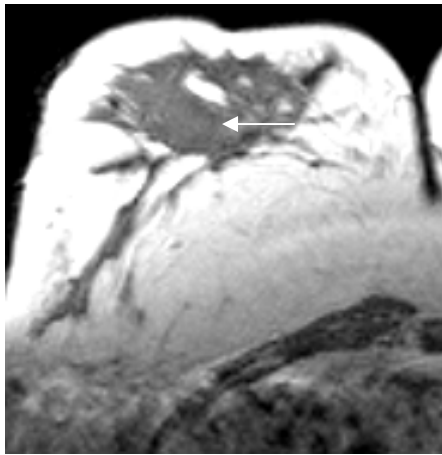
Tabelle 13. Signalintensität: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Fibroadenome.

Signalintensität		Gesamt- population n=81/100%*	Kategorien			
			(1) n=22/100%*	(2) n=38/100%*	(3) n=13/100%*	(4) n=8/100%*
T1	hypointens	41/50,6%	12/54,5%	21/55,3%	7/53,8%	1/12,5%
	isointens	39/48,1%	9/40,9%	17/44,7%	6/46,2%	7/87,5%
	hyperintens	1/ 1,2%	1/ 4,5%	0	0	0
T2	hyperintens	27/33,3%	7/31,8%	13/34,2%	6/46,2%	1/12,5%
	hypointens	54/66,7%	15/68,2%	25/65,8%	7/53,8%	7/87,5%
	- davon mit hellem Zentrum	3 von 54/5,6%**	0**	3 von 25/12%**	0**	0**

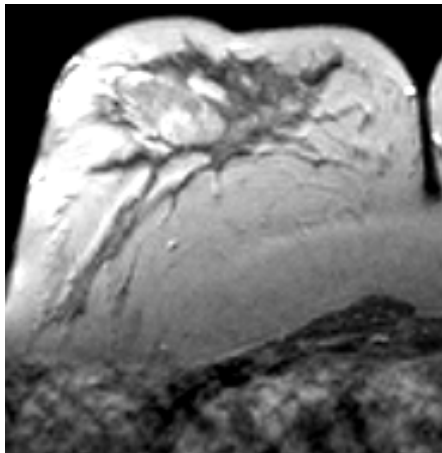
* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

** Angaben bzgl. der im T2-Bild hypointensen Herde.

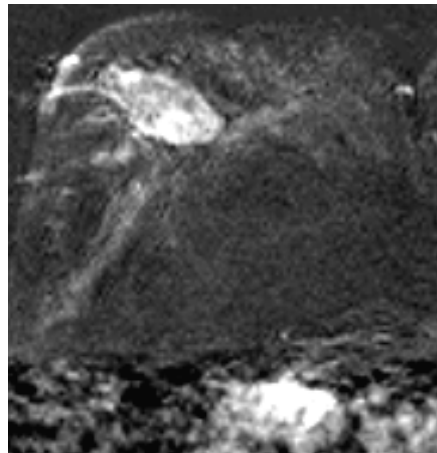
In Abbildung 12 ist ein lobuliertes Fibroadenom dargestellt. Es imponiert in der T1-gewichteten Aufnahme als isointense und in der T2-gewichteten Aufnahme als hypointense Neoplasie.



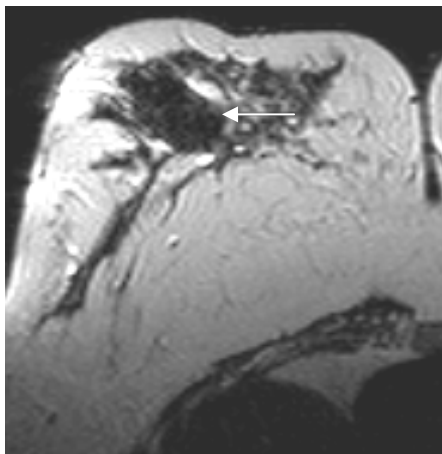
12a.



12b.



12c.



12d.

Abb. 12. 62jährige Patientin mit einem 60mm großen Fibroadenom rechts zentral (Pfeil).

a. Die T1-gewichtete Nativaufnahme zeigt einen isointensen, leicht inhomogenen Herd.

b-c. Das T1-gewichtete Bild eine Minute nach Kontrastmittelgabe (b) und die zugehörige Subtraktionsaufnahme (c) zeigen, daß der lobulierte Herd eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme aufweist.

d. In der T2-gewichteten Aufnahme ist das Fibroadenom signalschwach.

Aus den T2-gewichteten Aufnahmen wurde weiterhin das Kriterium eruiert, ob sich ein Ödem abbildet. Ein Fibroadenom wies ein umgebendes perifokales Ödem auf. Bei sechs Patientinnen trat ein beidseitiges diffus verteiltes Ödem in der Brust in Erscheinung.

Wie sich die Tumoren in den vier Größenkategorien bzgl. des Ödems in den T2-gewichteten Aufnahmen im Vergleich zur Gesamtpopulation abbildeten, ist aus Tabelle 14 ersichtlich.

Tabelle 14. Ödem: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Fibroadenome.

Merkmal im T2-gewichteten Bild		Gesamt- population n=81 /100%*	Kategorien			
			(1) n=22/ 100%*	(2) n=38/ 100%*	(3) n=13/ 100%*	(4) n=8/ 100%*
Ödem	kein Ödem	74/ 91,4%	19/ 86,4%	34/ 89,5%	13/100%	8/100%
	diffus bilateral	6/ 7,4%	2/ 9,1%	4/ 10,5%	0	0
	unilateral	perifokal	1/ 1,2%	1/ 4,5%	0	0
		diffus	0	0	0	0

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.

Bezüglich der Dignität eines Herdes wurde auch sein Verhalten nach Gabe des Kontrastmittels betrachtet. Am häufigsten fand sich bei den Fibroadenomen ein inhomogener Anreicherungstyp (47mal). 27 Läsionen nahmen das Kontrastmittel homogen auf. Zentrifugales und zentripetales Enhancement traten in fünf bzw. zwei Fällen auf. Insgesamt 63 Fibroadenome nahmen das Gadolinium kontinuierlich über die Zeit auf. Plateau- und Wash-out-Phänomen, als karzinomtypisches Signalverhalten, waren achtmal bzw. zehnmal zu beobachten.

Tabelle 15 veranschaulicht, wie sich Anreicherungsformen und Signalverläufe der Fibroadenome zueinander verhielten. Das Erscheinen der Tumoren der vier Größenkategorien im Vergleich zur Gesamtpopulation nach Kontrastmittelapplikation verdeutlicht Tabelle 16. Die Abbildung 13 stellt das morphologische und kinetische Erscheinungsbild zweier Fibroadenome dar.

Tabelle 15. Kinetik: Anreicherungsformen und Signalverläufe der Fibroadenome.

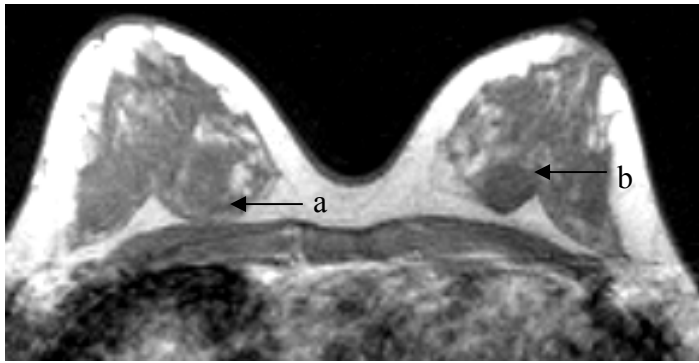
Anreicherungsform Signalverlauf	homogen*	zentrifugal*	inhomogen*	zentripetal*	Summe*
kontinuierlich*	15/ 18,5%	5/ 6,2%	41/ 50,6%	2/ 2,5%	63/ 77,8%
Plateauphase*	5/ 6,2%	0	3/ 3,7%	0	8/ 9,9%
Wash-out-Phänomen*	7/ 8,6%	0	3/ 3,7%	0	10/ 12,3%
Summe*	27/ 33,3%	5/ 6,2%	47/ 58,0%	2/ 2,5%	—

* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation.

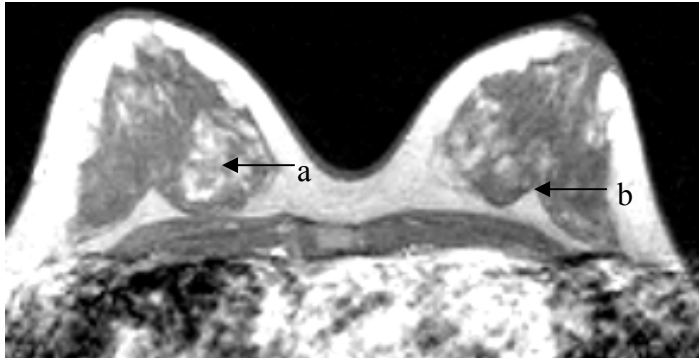
Tabelle 16. Kinetik: Vergleich Gesamtpopulation und Kategorien der Fibroadenome.

Kinetische Merkmale		Gesamt- population n=81/100%*	Kategorien			
			(1) n=22/ 100%*	(2) n=38/ 100%*	(3) n=13/ 100%*	(4) n=8/ 100%*
Anreiche- rungsform	homogen	27/ 33,3%	12/ 54,5%	11/ 28,9%	4/ 30,8%	0
	zentrifugal	5/ 6,2%	1/ 4,5%	3/ 7,9%	1/ 7,7%	0
	inhomogen	47/ 56,8%	9/ 40,9%	23/ 60,5%	7/ 53,8%	8/100%
	zentripetal	2/ 2,5%	0	1/ 2,6%	1/ 7,7%	0
Signal- verlauf	kontinuierlich	63/ 77,8%	16/ 72,7%	30/ 78,9%	10/ 76,9%	7/ 87,5%
	Plateauphase	8/ 9,9%	2/ 9,1%	6/ 15,8%	0	0
	Wash-out-Phänomen	10/ 12,3%	4/ 18,2%	2/ 5,3%	3/ 23,1%	1/ 12,5%

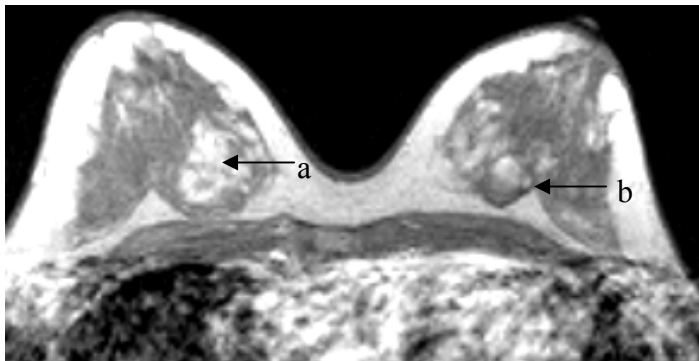
* Angaben absolut/in Prozent bzgl. der Tumorzahl der Gesamtpopulation bzw. der Kategorie.



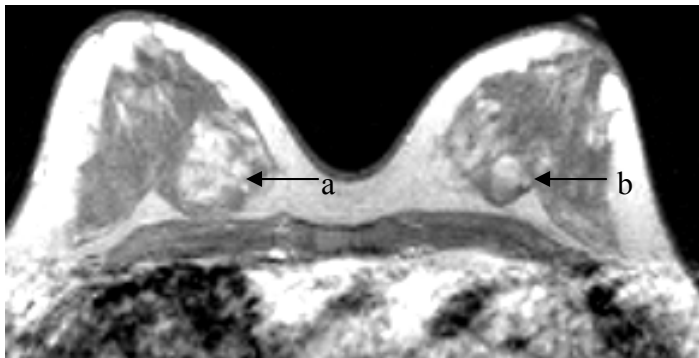
13a.



13b.



13c.



13d.

Abb. 13. 35jährige Patientin mit einem 30mm großen Fibroadenom in der rechten (Pfeil a) und einem 20mm großen Fibroadenom in der linken (Pfeil b) Mamma präpectoral. In Abbildung 7 ist das links lokalisierte Fibroadenom histologisch dargestellt.

a. Die T1-gewichtete Nativaufnahme läßt den rechten Herd, der sich lobuliert und glatt begrenzt darstellt, als isointens zum Drüsenparenchym erkennen. Die Binnenstruktur ist inhomogen. Der linke Herd ist hypointens, von runder Form und glatt berandet; seine Binnenstruktur erscheint homogen.

b-d. Die drei T1-gewichteten Aufnahmen eine, drei und sieben Minuten nach Kontrastmittelgabe zeigen, daß der rechte Tumor nicht-anreichernde Septen besitzt (Pfeil a). Die linke Raumforderung weist im lateralen Bereich ebenfalls ein nicht-anreicherndes Septum auf (Pfeil b). Das rechts lokalisierte Fibroadenom nimmt das Kontrastmittel zentripetal und kontinuierlich auf. Links konnte eine zentrifugale, kontinuierliche Anreicherung gesehen werden.

Von den 81 beschriebenen Fibroadenomen wurden prospektiv 22 falsch-positiv beurteilt. Das entspricht 27,2%. In der Tabelle 17 sind die falsch-positiven Befunde der Routinediagnostik in ihrer Verteilung auf die Kategorien aufgeführt.

Tabelle 17. Prospektiv falsch-positive Beurteilungen der Fibroadenome in den Größenkategorien.

Kategorie	(1) n=22	(2) n=38	(3) n=13	(4) n=8	Summe n=81
falsch-positiv (absolut/Prozent)	6/27,3%*	11/28,9%*	4/30,8%*	1/12,5%*	22/27,2%**

* Diese Prozentwerte beziehen sich auf die Zahl der Fibroadenome in der jeweiligen Kategorie.

** Diese Prozentwerte beziehen sich auf die insgesamt beschriebenen 81 Fibroadenome.

Die betreffenden 22 Tumoren werden im folgenden Abschnitt nochmals gesondert betrachtet. Der Durchmesser, der in der MRT-Untersuchung beschrieben wurde, lag zwischen 3mm und 70mm.

15 dieser 22 Fibroadenome hatten einen glatten Rand, siebenmal war der Rand unscharf. In 12 Fällen waren die Tumoren rund, in sieben lobuliert und dreimal irregulär in ihrer Form. Unter den glattrandigen Läsionen befanden sich neun runde und sechs lobulierte Herde. Indes hatten jeweils drei Tumoren eine unscharfe Kontur und gleichzeitig eine runde bzw. irreguläre Erscheinung. Ein Tumor war unscharf begrenzt und lobuliert. 14 der Falsch-Positiven besaßen eine homogene Binnenstruktur, acht erschienen inhomogen. Es traten in insgesamt fünf von 22 Tumoren Septen auf: zweimal nahmen sie Kontrastmittel auf, dreimal nicht.

Auf den T1-gewichteten Aufnahmen erschien ein Tumor hyperintens. Elf Läsionen waren isointens und zehn hypointens. Nach den T2-gewichteten Aufnahmen wurde einer der Herde als hell beschrieben. Die restlichen 21 Herde imponierten in T2-Wichtung als hypointens. Unter diesen 21 fanden sich zwei zentral helle Herde.

Bei einer Patientin mit falsch-positiv befundetem Fibroadenom trat ein perifokales Ödem in der tumortragenden Brust in Erscheinung.

Nach der Kontrastmittelgabe imponierten acht Herde als homogen und 14 als inhomogen. Die Fibroadenome nahmen das Kontrastmittel in elf Fällen kontinuierlich auf. Fünf bzw. sechs der übrigen Läsionen zeigten das Plateau- bzw. das Wash-out-Phänomen.

5.6 Statistische Angaben und Tests auf Signifikanz

Die insgesamt 23 Patientinnen mit Phylloides tumor waren zum Zeitpunkt der präoperativen MRT-Untersuchung im Alter von 20 bis 68 Jahren (Durchschnittsalter $46,5 \pm 9$ Jahre, Median 48 Jahre).

In der Vergleichsgruppe der Fibroadenome befanden sich die 75 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 72 Jahren (Durchschnittsalter $42,1 \pm 12,6$ Jahre, Median 42 Jahre).

Mit dem exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde auf einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters der Patientinnen mit Phylloides tumor und derer mit Fibroadenom getestet. Der ermittelte p-Wert lag bei 0,035.

Der Exakte Test nach Fisher wurde angewendet, um die Signifikanz, bezogen auf ein Merkmal, zwischen zwei Gruppen zu ermitteln. Zum einen wurden so die Größenkategorien der Phylloides tumoren gegeneinander und die der Fibroadenome gegeneinander getestet. Zum anderen wurden mittels dieses Testes die beiden Tumorgesamtpopulationen miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind den Tabellen 18, 19 und 20 zu entnehmen.

Tabelle 18. Test auf Signifikanz einzelner Merkmale:

A. Gegeneinander getestet wurden die vier Größenkategorien der Phylloides tumoren (PT).

B. Gegeneinander getestet wurden die vier Größenkategorien der Fibroadenome (FA).

Exakter Test nach Fisher (2-seitig): Statistische Signifikanz, wenn $p \leq 0,05$		
Merkmale	A. Kategorien der PT: p=	B. Kategorien der FA: p=
Rand	0,261	0,232
Form	0,487	0,003
Binnenstruktur	1,0	0,076
Septen	0,551	0,102
T1-Wichtung nativ	0,879	0,153
T2-Wichtung	0,446	0,552
Ödem	0,13	0,653
Anreicherungsform	0,847	0,079
Signalverlauf, visuell beurteilt	0,351	0,331

Tabelle 19. Test auf Signifikanz: Form: Gegeneinander getestet wurden die Kategorien der Fibroadenome.

Exakter Test nach Fisher (2-seitig): Statistische Signifikanz, wenn $p \leq 0,05$	
Merkmal: Form	p=
Kategorie 1 vs. 2	0,092
Kategorie 1 vs. 3	0,002
Kategorie 1 vs. 4	0,024
Kategorie 2 vs. 3	0,089
Kategorie 2 vs. 4	0,059
Kategorie 3 vs. 4	0,307

Aus Tabelle 18/Spalte A. ist zu erkennen, daß sich die vier Größenkategorien der Phylloides tumoren in keinem der betrachteten Merkmale signifikant voneinander unterscheiden ($p > 0,05$). Die Kategorien der Fibroadenome differieren im Merkmal „Form“ signifikant voneinander ($p = 0,003$) (Tabelle 18/Spalte B.). Der signifikante Unterschied liegt, wie aus Tabelle 19 ersichtlich, zwischen Kategorie eins und drei ($p = 0,002$) sowie eins und vier ($p = 0,024$) vor.

Tabelle 20. Test auf Signifikanz einzelner Merkmale: Gegeneinander getestet wurden die Gesamtpopulationen der Phylloides tumoren und der Fibroadenome.

Exakter Test nach Fisher (2-seitig): Statistische Signifikanz, wenn $p \leq 0,05$	
Merkmale	p=
Rand	0,115
Form	0,341
Binnenstruktur	0,166
Septen	0,156
T1-Wichtung nativ	0,507
T2-Wichtung	0,240
Ödem	0,005
Anreicherungsform nach Kontrastmittelgabe	0,803
Signalverlauf, visuell beurteilt	0,455

Im Vergleich der beiden Tumorpulationen ergibt sich, wie in Tabelle 20 errechnet, ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens des Merkmals „Ödem“ ($p = 0,005$).

Der Exakte Test nach Fisher wurde des weiteren dafür genutzt, um die prospektiv falsch-positiv befundeten Tumoren den richtig bewerteten in ihren Merkmalen gegenüber zu stellen. Dies wurde für die Phylloideestumoren und die Fibroadenome durchgeführt. Die ermittelten p-Werte sind in den Tabellen 21 und 22 festgehalten.

Tabelle 21. Test auf Signifikanz: Gegeneinander getestet wurden die fünf prospektiv falsch-positiv und die 18 prospektiv richtig-negativ bewerteten benignen Phylloideestumoren.

Exakter Test nach Fisher (2-seitig): Statistische Signifikanz, wenn $p \leq 0,05$	
Merkmale	p=
Alter der Patientinnen	0,759
Tumorgroße in mm	0,562
Rand	0,107
Form	1,0
Binnenstruktur	1,0
Septen	0,052
T1-Wichtung nativ	0,343
T2-Wichtung	0,424
Ödem	0,462
Anreicherungsform nach Kontrastmittelgabe	0,757
Signalverlauf, visuell beurteilt	0,021

In Tabelle 21 wurden die in der Routinediagnostik falsch-positiv bewerteten mit den richtig-negativ bewerteten Phylloideestumoren verglichen. Mit dem Exakten Test nach Fisher wurde ein signifikanter Unterschied beim Merkmal „Signalverlauf“ ermittelt ($p=0,021$).

Tabelle 22. Test auf Signifikanz: Gegeneinander getestet wurden die 22 prospektiv falsch-positiv und die 59 prospektiv richtig bewerteten Fibroadenome.

Exakter Test nach Fisher (2-seitig): Statistische Signifikanz, wenn $p \leq 0,05$	
Merkmale	p=
Alter der Patientinnen	0,340
Tumorgroße in mm	0,490
Rand	0,790
Form	0,815
Binnenstruktur	0,212
Septen	0,082
T1-Wichtung nativ	0,315
T2-Wichtung	0,001
Ödem	0,305
Anreicherungsform nach Kontrastmittelgabe	0,344
Signalverlauf, visuell beurteilt	0,001

Mittels des Exakten Tests nach Fisher wurden in Tabelle 22 die in der Routinediagnostik falsch-positiv bewerteten mit den richtig bewerteten Fibroadenomen verglichen. In den Merkmalen „T2-Wichtung“ und „Signalverlauf“ ergab sich jeweils ein signifikanter Unterschied (p-Wert für beide Merkmale 0,001).

6 Diskussion

Die dynamische MR-Mammographie ist etabliert als eine additive Methode in der Diagnostik von Brustkrebs. Über die diagnostische Aussagekraft der Methode bei Phylloidentumoren ist wenig bekannt.

In dieser Studie wurden der seltene phylloide Tumor der Brust und der häufigste Brusttumor, das Fibroadenom (Zylstra, 1999), vergleichend betrachtet.

Unter den 105 beschriebenen und histologisch verifizierten Fibroadenomen der vorliegenden Studie befanden sich 81 nicht-phylloide Fibroadenome, 23 Zystadenoma phylloides und ein Zystosarkoma phylloides. 24 von 105 Fibroadenomen waren somit Phylloidentumoren. Das entspricht 22,9%. Unter den insgesamt 796 histologisch gesicherten Veränderungen entsprechen 24 Phylloidentumoren 3%.

Kessinger et al. (1972) und Vorherr (1983) stellten fest, daß bis zu 3% aller fibroepithelialen Neubildungen der Brust Phylloidentumoren sind. Nach Liberman et al. (1996) macht er unter den Fibroadenomen 2% bis 3% aus. Die Häufigkeit des Phylloidentumors wird mit 0,3% bis 1% aller Läsionen der Brust angegeben (Haagensen, 1971; Palmer et al., 1990; Rowell et al., 1993). In vorliegender Studie ist der Anteil der Phylloidentumoren an der Gesamtzahl gefundener Veränderungen höher (3%) und an den Fibroadenomen deutlich höher (22,9%).

Zur MR-Mammographie wurde ein selektiertes Patientinnengut mit histologisch abzuklärenden Herdbefunden überwiesen. Somit kamen Patientinnen mit suspekten Veränderungen zur Untersuchung. Fibroadenome wachsen meist langsam. Nur zu 25% haben sie in der Sonographie unregelmäßige, karzinomverdächtige Ränder und in der Röntgenmammographie imponieren sie als gut begrenzte Knoten, oft mit inneren grobscholligen Verkalkungen (Greenberg et al., 1998). Daher sind sie häufig als eindeutig benigne Läsionen auszumachen und werden nicht einer präoperativen MRT-Untersuchung unterzogen. Phylloidentumoren dagegen zeigen meist ein plötzliches, rasches Wachstum (McDivitt et al., 1967; Vorherr et al., 1985), durch welches sie klinisch auffällig werden (Feder et al., 1999). Sonographisch und mammographisch erscheinen sie glattrandig, aber es sind röntgenologisch nur selten Kalzifikationen zu sehen (Pietruszka & Barnes, 1978; Page & Williams, 1991). Etwa 70% der invasiven und 20% bis 60% der in situ Karzinome weisen keinen suspekten gruppierten, polymorphen Mikrokalk auf (Schwartz et al., 1988; Goedde et al., 1992). Somit sind Fibroadenome und Mammarkarzinome morphologisch nicht sicher von Phylloidentumoren zu unterscheiden. In der Auswahl eines präoperativen

Patientinnenkollektivs ist die Hauptursache für die gegenüber den Literaturangaben abweichenden relativen Werte des Anteils der Phylloideestumoren an allen bzw. den fibroadenomatösen Veränderungen zu sehen.

Einer der 23 phylloiden Ersttumoren dieser Studie war maligne entartet. Das entspricht 4,3%. 95,7% waren benigne. Nur die Studie von Bartoli et al. (1990) weist ähnlich geringe Zahlen für das Auftreten von malignen Formen des phylloiden Tumors auf. Bartoli fand in einer Gruppe von 106 Patientinnen mit Phylloideestumoren nur 1,9% die histologisch maligne differenziert waren. Erklärbar werden die Angaben dadurch, daß Bartoli nur kleine Phylloideestumoren betrachtete: In 85,3% der Fälle maßen die Neoplasien unter 40mm im Durchmesser; die klinische Evaluation ergab eine durchschnittliche Größe von 31mm (1mm bis 85mm). In der vorliegenden Studie waren die Phylloideestumoren im Mittel 23mm groß (9mm bis 75mm). Im Vergleich mit Bartoli sind die hier betrachteten 24 Phylloideestumoren ebenfalls den kleineren Läsionen zuzurechnen. McDivitt et al. (1967) und Singh et al. (1982) geben dagegen an, daß 10% bis 30% der Phylloideestumoren Sarkome sind. 70% bis 90% der Tumoren sind gutartig. Chao et al. (2002) fanden eine ähnliche Verteilung wie McDivitt et al. (1967) und Singh et al. (1982): unter 110 betrachteten Phylloideestumoren waren 76 benigne (69,1%) und 34 borderline oder maligne (30,9%). Dabei maßen 43% der Neubildungen mehr als 50mm. Mehrere Autoren schätzen den Anteil der Zystosarkome auf 25% (Vorherr et al., 1985; Hines et al., 1987; Cohn-Cedermark et al., 1991; Bennett et al., 1992; Ciatto et al., 1992). Ein Grund für die variierenden Angaben könnte sein, daß in den Studien, einschließlich der vorliegenden, die Fallzahlen entsprechend des Vorkommens des Phylloideestumors relativ gering und zudem unterschiedlich sind. Kleine Unterschiede in der absoluten Zahl bewirken somit große Variationen bei den relativen Werten.

In einem Fall der Ersttumor (4,3%) war das Zystadenoma phylloides assoziiert mit einem DCIS (pTisNxM0R0 G1). Haagensen (1971), Kessinger et al. (1972) und Stone-Tolin et al. (1982) berichten von 1% bis 4% des kombinierten Auftretens mit Mammakarzinomen. Eine dänische Untersuchung (Christensen et al., 1986) fand unter 19 Frauen mit benignen, borderline und malignen Phylloideestumoren fünf, die ein assoziiertes nicht-invasives (in situ Karzinom) oder invasives Karzinom aufwiesen. Christensen und Mitarbeiter (1986) sowie Stone-Tolin und Mitarbeiter (1982) unterstützten die These, daß Frauen mit einem Phylloideestumor ein höheres Erkrankungsrisiko für Brustkrebs besitzen, nicht. Die vorliegende Studie mit 24 phylloiden Tumoren und einem assoziiertem DCIS bestätigt diese Aussage. Jedoch ist die Population zu klein, um darüber eine eindeutige Aussage treffen zu können.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Phylloides-Tumor-Patientinnengruppe betrug 46,5 Jahre (Standardabweichung: 9 Jahre; Median: 48 Jahre). Die Patientinnen waren zwischen 20 und 68 Jahren alt. Das entspricht den Aussagen von Pietruszka & Barnes (1978) und Vorherr et al. (1985), daß die phylloiden Neubildungen der Brustdrüse bei Frauen des europäischen Raumes gehäuft zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftreten. Die 75 Patientinnen mit Fibroadenomen befanden sich im Alter zwischen 18 und 72 Jahren (Durchschnittsalter \pm Standardabweichung: $42,1 \pm 12,6$ Jahre, Median: 42 Jahre). Der Unterschied zwischen den beiden Tumorgruppen, ermittelt mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, war statistisch signifikant ($p=0,035$). Die Patientinnen mit einem phylloiden Tumor waren damit signifikant älter als die mit einem Fibroadenom. In einer aktuellen Untersuchung aus Taiwan von Chao et al. (2002) wird das mittlere Alter der Patientinnen mit einem Phylloides-Tumor mit $39,7 \pm 1,1$ Jahre, das der Frauen mit einem Fibroadenom mit $33,4 \pm 0,3$ Jahre angegeben. Dies entspricht nicht den allgemeinen Angaben in der Literatur, daß im asiatischen Raum das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose eines Phylloides-Tumors 32 Jahre beträgt (Hohlbach & Kiffner, 1982; Dietz, 1991; Bernstein et al., 1993) bzw. am Beginn der vierten Lebensdekade liegt (Sheen-Chen et al., 1991). Dennoch waren auch bei Chao et al. (2002), wie in der vorliegenden Studie, die Trägerinnen eines Phylloides-Tumors älter als die eines Fibroadenoms.

12 (52,2%) primäre Phylloides-Tumoren und 40 (49,4%) Fibroadenome waren in der linken Brust, 11 (47,8%) primäre Phylloides-Tumoren und 41 (50,6%) Fibroadenome in der rechten lokalisiert. Chao et al. (2002) ermittelten für Fibroadenome ähnliche Werte: 48,7% von 2204 Fibroadenomen wurden links und 51,3% rechts gefunden. Für die Phylloides-Tumoren sind die Angaben umgekehrt zu den hier gemachten: Chao et al. fanden 47,3% der 110 Tumoren linksseitig und 52,7% rechtsseitig lokalisiert. Es läßt sich sagen, daß in dieser und in der vorliegenden Studie sowohl Fibroadenome als auch Phylloides-Tumoren fast gleichmäßig auf linke und rechte Brust verteilt waren. Eine annähernd gleichmäßige Verteilung für die Fibroadenome fanden auch Yilmaz et al. (2002). Die Arbeitsgruppe um Blanco (1999) fand gegensätzlich dazu 33,3% von 12 Phylloides-Tumoren in der linken und 66,7% in der rechten Mamma. Auch in einer Untersuchung von Perez et al. (1995) waren – ähnlich zu Blanco – 64,3% von 14 Phylloides-Tumoren in der rechten Brust lokalisiert.

Keiner der Phylloides-Tumoren war multifokal oder multizentrisch in der Mamma lokalisiert. Haagensen (1971), Kessinger et al. (1972), Contarini et al. (1982) sowie Vorherr (1983) bestätigen die Angabe, daß Phylloides-Tumoren nicht multizentrisch oder multifokal auftreten. Alle 23 Patientinnen der vorliegenden Untersuchungsreihe hatten das Zystadenom bzw. das

Zystosarkom lediglich unilateral. Hoeffken und Lanyi (1987) gaben einen Wert von 1% für Bilateralität an.

Betrachtet man die Verteilung der 23 Ersttumoren auf die einzelnen Quadranten, so war der obere äußere mit sieben Läsionen (30,4%) am häufigsten betroffen. Auch die Mehrzahl der 81 Fibroadenome war im kranial-lateralen Quadranten lokalisiert (22 Fälle/27,2%). Beide Tumorarten waren also dort am häufigsten lokalisiert, wo sich auch das Mammakarzinom am häufigsten entwickelt: im oberen äußeren Quadranten. Ursächlich dafür ist die Lokalisation des Drüsenparenchyms. In ihm bzw. aus ihm entwickeln sich die epithelialen Anteile der Neoplasien. Es sitzt mit seinem größten Anteil kranial-lateral in der Brust.

Die einzelnen Größenkategorien der Phylloides tumoren der vorliegenden Studie unterscheiden sich voneinander nicht signifikant in ihren Merkmalen. Die p-Werte überschreiten das angestrebte Signifikanzniveau von 0,05 stark. Bei den Fibroadenomen ergab der Test auf Signifikanz zwischen den Kategorien einen signifikanten Unterschied nur zwischen Kategorie eins und drei ($p=0,002$) bzw. zwischen eins und vier ($p=0,024$) bei Betrachtung des Merkmals „Form“. Ursächlich dafür könnte sein, daß die Form, vor allem bei kleinen Läsionen, ein variabel einzuschätzendes Kriterium ist. Unter den Fibroadenomen fanden sich mit 22 Läsionen (27,2%) $\leq 10\text{mm}$ Durchmesser mehr als unter den Phylloides tumoren der entsprechenden Größe. Hier waren es fünf Raumforderungen (20,8%), die kleiner oder maximal 10mm waren. Relativierend zu bemerken ist, daß ein dreidimensionaler Tumor in zweidimensionalen Schnittbildern nicht exakt einzuschätzen ist und die Größenkategorien Näherungswerte darstellen.

Es wurden 81 Fibroadenome bei 75 Patientinnen beschrieben. Das Tumorgewebe einer Patientin mit mehreren gleichartigen Neubildungen ist zueinander jedoch ähnlicher als das von zwei Patientinnen mit jeweils einer Neoplasie der gleichen Art. Dies beruht auf dem gemeinsamen genetischen Ursprung aus demselben Gewebe bei einer Frau mit mehreren Tumoren. Dies gilt auch dann, wenn es sich bei den Tumoren um verschiedene Zellklone handelt. Es ist daher eine statistische Verschiebung zu erwarten.

Die meisten der 24 Phylloides tumoren dieser Studie besaßen im T1-gewichteten Bild scharfe Ränder (87,5%), waren rund (58,3%) oder lobuliert (41,7%). Sie hatten eine inhomogene Binnenstruktur (70,8%) und keine (50,0%) oder nicht-anreichernde (45,8%) interne Septen. Alle 21 scharf begrenzten Läsionen (87,5%) waren rund oder lobuliert. Die 17 inhomogenen Tumoren (70,8%) hatten zu 52,9% keine Septen (neunmal) und zu 41,2% solche, die nicht anreicherten (siebenmal).

Cole-Beuglet et al. (1983b) demonstrierten acht phylloide Wucherungen im Ultraschall (sechs benigne Tumoren, einer mit assoziiertem invasiv-papillären Karzinom, einer mit assoziiertem duktalem in situ und lobulären in situ Karzinom). Der typische Phylloides tumor hat nach ihren Angaben glatte Grenzen. Er ist oval oder lobuliert mit schwachen oder mittelstarken inneren Echos. Die Echos sind einheitlich oder verstreut. Buchberger et al. (1991) betrachteten neun benigne und einen malignen Phylloides tumor. Alle zehn erschienen sonographisch mit glatten Rändern, mit schwachen bis mittelstarken Binnenechos und hatten eine Form, die für Gutartigkeit sprach (70% lobuliert, 30% oval oder rund). Von den zehn Fällen imponierten röntgenologisch neun als umschriebene, runde oder lobulierte Masse. Auch Liberman et al. (1996) fanden mittels Ultraschall in 12 von 12 phylloiden Läsionen schwache, aber inhomogene Binnenechos. Neun (75%) der Neoplasien waren gut umschrieben und rund oder lobuliert. In der Röntgenmammographie stellten sich sechs dieser 12 mit deutlich definierten Rändern und rund oder lobuliert dar. Weitere Ultraschall-Studien bestätigen diese Angaben. So beschrieben Blanco et al. (1999) von 12 Tumoren alle als glatt berandet. Zehn (83,3%) waren lobuliert. 58,3% wiesen heterogene und nur 25% homogene Binnenechos auf. Keßler et al. (1995) führten benigne und maligne Zystosarkome als sonographisch weitgehend glattrandige, auch polyzyklisch gelappte Rundherde auf, die eine auffällige Inhomogenität besitzen.

Das entspricht, bei Übertragung der sonographisch und mammographisch gefundenen Merkmale auf die MR-Mammographie, unseren Beobachtungen.

Beschreibungen der MR-mammographischen Charakteristika von Phylloides tumoren gibt es wenige. 1992 beschrieben Grebe et al. als erste Arbeitsgruppe einen benignen Phylloides tumor bei einem 12-jährigen Mädchen mit Hilfe der dynamischen MR-Mammographie. Er war nach histopathologischen Angaben 9,0x8,5x5,0cm groß. Grebe et al. erschien er in den T1-gewichteten Aufnahmen als glatt berandeter Tumor mit knolliger Oberfläche, der durch eine deutliche Lobulierung gekennzeichnet war. Zwei jüngere Studien über den benignen Phylloides tumor in der MRM beschrieben ihn ebenfalls als ovale oder multi-lobulierte, umschriebene solide Neoplasie mit Septen (Farria et al., 1996; Ogawa et al., 1997). Farria et al. betrachteten vier Patientinnen zwischen 31 und 50 Jahren mit je einem Tumor. Ogawa et al.

beschrieben einen Fall bei einer 20jährigen Frau. Die Untersuchungen bestätigen die durch die vorliegende Studie gefundenen Eigenschaften. 2002 beschrieben Cheung et al. einen, in der dynamischen MRM 14cm großen, Borderline-Phylloides tumor bei einer 38jährigen chinesischen Patientin. Mittels fettsupprimierender MRT-Technik sahen sie im T1-gewichteten Bild einen Tumor, der aus soliden und zystischen Arealen bestand. Was sie als blattartiges Wachsmuster innerhalb der Raumforderung erkannten, läßt sich als heterogene Binnenstruktur mit Septierung verstehen. Ob Septen vorlagen, die Kontrastmittel aufnahmen oder solche, die nicht anreicherten, darüber machten weder Grebe et al. noch Cheung et al. eine Aussage.

Cheung et al. (2002) beschrieben (blutgefüllte) zystische Areale innerhalb der Wucherung. Einige mammographische und sonographische Studien (Cole-Beuglet et al., 1983b; Buchberger et al., 1991; Liberman et al., 1996; Blanco et al., 1999) beobachteten intramurale Zysten. Cole-Beuglet und seine Arbeitsgruppe (1983b) sind der Meinung, daß die Diagnose „Phylloides tumor“ in Erwägung gezogen werden muß, wenn intramurale Zysten in großen, lobulierten soliden Brusttumoren präsent sind. Cheung et al. halten (blutgefüllte) zystische Räume in solchen Tumoren für pathognomonisch für einen Phylloides tumor.

In der vorliegenden Studie wurden zystische Bezirke, die auf fokale Degeneration hinweisen können, eindeutig nur im Zystosarkoma phylloides beobachtet. Anhand vorliegender Studie können daher Zysten nicht als pathognomonisch für Phylloides tumoren gewertet werden.

Innerhalb der vier Größenkategorien dieser Studie läßt sich eine unterschiedliche prozentuale Verteilung der morphologischen Merkmale bei den Phylloides tumoren finden. Während bei den fünf kleinsten Tumoren (bis 10mm) 60% glatt begrenzt, 20% lobuliert und 60% inhomogen strukturiert waren, waren von den vier größten (>30mm) alle glattrandig, 75% lobuliert und alle inhomogen strukturiert. Diese Entwicklung ist über die beiden Kategorien der mittleren Größen hinweg zu verfolgen. Am typischsten für Phylloides tumoren, an den Aussagen von Cole-Beuglet (1983b) gemessen, sahen somit die Läsionen der Kategorie (4) aus.

In Kategorie (1) und (2) wurden zwei der fünf bzw. wurde einer der elf Phylloides tumoren als unscharf begrenzt gewertet. Das könnte an der geringen Größe der Raumforderungen liegen, die eine exakte Beurteilung anhand der Filmkopien erschwerte. In Kategorie (3) und (4) erschienen alle Herde scharfrandig. Auch Buchberger et al. (1991) sahen mammographisch einen Phylloides tumor mit unscharfem Rand, während sich im Ultraschall alle zehn scharf darstellten. Bei Liberman et al. (1996) imponierten sechs von 12 mammographisch als unscharfe Tumoren. Sonographisch war es nur einer. Für die Aussage über die Beschaffenheit der Grenzen eines Phylloides tumors scheint in diesen Fällen die Mammasonographie die

exaktere Methode gegenüber der Röntgen-Mammographie zu sein. Der Vergleich zur MRM in der Randbestimmung wird in der vorliegenden Studie nicht beurteilt.

Es ist anzunehmen, daß sich die lobulierte Oberfläche und die unter anderem dadurch heterogen erscheinende Struktur der Phylloides Tumoren erst relativ langsam im Laufe der Tumorexistenz und erst ab einem Mindesttumordurchmesser entwickeln. Gleiches scheint für die bildmorphologisch definierte Septierung zuzutreffen, die die andere Ursache für eine heterogene Struktur ist: In Kategorie (1) hatten 60% der fünf Läsionen kein Septum; in Kategorie (2) waren 54,5% von elf Tumoren und in Kategorie (3) noch einer von vier (25%) ohne Septum. Bekräftigt wird dies dadurch, daß ein Ersttumor und dessen Rezidiv beobachtet werden konnten. Während der 20mm große Ersttumor nicht-anreichernde Septen aufwies, besaß das 15mm große Rezidiv keine. Die vier Tumoren der Kategorie (4) allerdings besaßen zu 50% Septen. Wiederum kann die Größe der Läsion dafür verantwortlich gemacht werden. Es ist bekannt, daß Tumoren und auch phylloide Tumoren ab einer gewissen Größe regressive Veränderungen aufweisen können (Riede et al., 1999/2001). Möglicherweise reicht ab einer zu definierenden Größe eines Phylloides Tumors die Nährstoffzufuhr nicht mehr aus, um alle Areale der Wucherung ausreichend zu versorgen. Zentrale Anteile gehen zuerst zugrunde. Das rasche Wachstum, welches klinisch häufig bei Phylloides Tumoren festgestellt werden kann (Feder et al., 1999), trägt zur mangelhaften Gefäßversorgung bei. Das Phänomen des raschen Wachstums und dadurch bedingter zentraler Hypoxie ist für Karzinome bereits anerkannt (van Dijke et al., 1996). Nekrotische Bezirke tragen zum inhomogenen Erscheinungsbild bei. Das erklärt, warum trotz wieder seltener auftretender Septen in Kategorie (4) kein kleinerer prozentualer Anteil inhomogen strukturiert war.

Die erkannte Tendenz läßt sich bei Grebe et al. (1992), Farria et al. (1996), Ogawa et al. (1997), Cheung et al. (2002) und auch bei den Sono- und Mammographiestudien nicht nachvollziehen. Bei Grebe et al. (1992) und Cheung et al. (2002) ist es allerdings zu vermuten: Beide Arbeitsgruppen beschrieben jeweils einen sehr großen Phylloides Tumor, der jeweils eine deutlich inhomogene innere Architektur besaß. Das gleicht zumindest unseren Beobachtungen. Cheung et al. nannten zusätzlich, als Zeichen der Regression der 14cm messenden Raumforderung, in den T1-gewichteten Nativaufnahmen Einblutungen und zystisch veränderte Bereiche, die histopathologisch bestätigt wurden. Innere zystische Areale konnten in der vorliegenden Studie bei dem niedrigmalignen Zystosarkom beobachtet werden. Die histopathologische Aufarbeitung ergab zystische Veränderungen und zusätzlich Bereiche mit Hämorrhagien. Es wies somit Zeichen der Regression auf.

Auf der anderen Seite werden in der Literatur die Fibroadenome als runde oder ovale Gebilde mit schwachen homogenen Binnenechos im Ultraschall beschrieben. MR-mammographisch sind Fibroadenome scharf begrenzte, runde oder ovale, lobulierte Erscheinungen (Brinck et al., 1997; Hochmann et al., 1997; Weinstein et al., 1999). Innere Septen, die kein Kontrastmittel aufnehmen, sind ein verlässliches Hinweiszeichen auf benigne Läsionen, speziell auf Fibroadenome (Orel et al., 1994; Nunes et al., 1997). In der vorliegenden Studie waren die meisten der 81 Fibroadenome scharf berandet (70,4%), hatten eine runde (55,5%) oder lobulierte (34,6%) Erscheinung und keine (69,1%) oder nicht-anreichernde (27,2%) Septen. 50,6% erschienen von homogener Architektur, 49,4% waren inhomogen. 56 der 57 scharf berandeten Fibroadenome (98,2%) waren rund (32mal) oder lobuliert (24mal). 14 von 40 inhomogen imponierenden Fibroadenomen (35%) besaßen nicht-anreichernde Septen. 26 inhomogene Läsionen (65%) wiesen keine Septierung auf.

Es läßt sich erkennen, daß weniger Fibroadenome als Phylloides tumoren scharfe Begrenzungen, runde oder lobulierte Formen hatten. Homogene und inhomogene Binnenstruktur waren bei den Fibroadenomen etwa gleichmäßig verteilt (50,6% vs. 49,4%), während von den Phylloides tumoren über zwei Drittel (70,8%) inhomogen erschienen. Gegenüber 50% der phylloiden Läsionen, die nicht septiert waren, imponierten knapp 70% der Fibroadenome als Herde ohne Septum. Unter den inhomogenen Fibroadenomen waren mit 35% weniger Herde mit nicht-anreichernden Septen versehen als unter den inhomogenen Phylloides tumoren. Hier waren es 41,2%.

Chao et al. (2002) fanden bei nur 10,1% von 2204 Fibroadenomen lobulierte Formen und 13,5% mit heterogenen Binnenechos. Andere Sonographie-Studien zeigten ebenfalls nur in 15% bis 22% lobuliertes Aussehen und in 12% bis 35% heterogene Echos (Cole-Beuglet et al., 1983a; Fornage et al., 1989; Skaane & Engedal, 1998). Buadu et al. (1996) beschrieben fünf von sechs Fibroadenomen als deutlich begrenzte Strukturen, zwei mit inneren Septen. Fibroadenome tragen in 30% bis 40% der Fälle Septierungen (Harms et al., 1993; Orel et al., 1994; Hochmann et al., 1997). Bei etwa 15% der anreichernden Fibroadenome sind nicht-anreichernden interne Septen zu sehen (Hochmann et al., 1997; Weinstein et al., 1999). Die Anwesenheit von Septierungen innerhalb eines Herdes spricht deutlich für ein Fibroadenom (Harms et al., 1993; Orel et al., 1994).

In vorliegender Studie wurden überwiegend Fibroadenome mit glattem Rand und runder Form beschrieben. Das stimmt mit den anderen Untersuchungen, sofern sich die Aussagen der Mammasonographie auf die MR-Mammographie übertragen lassen, überein. Gleichzeitig wurden gegenüber anderen Arbeitsgruppen in der vorliegenden Studie mehr Fibroadenome

gefunden, die lobuliert, inhomogen und septiert erschienen. Dennoch kann die Aussage von Chao et al. (2002) bestätigt werden, daß eine lobulierte Form kombiniert mit inhomogener Architektur des Herdes eher für einen Phylloides tumor als für ein Fibroadenom spricht.

Harper et al. (1983) beobachteten Zysten in Fibroadenomen und anderen gut umschriebenen Tumoren, wie zum Beispiel dem medullären Karzinom. In der vorliegenden Studie wurden keine Zysten innerhalb von Fibroadenomen beschrieben.

Die bei den Phylloides tumoren beobachtete Tendenz, daß sich die prozentualen Anteile der Merkmalsausprägungen mit zunehmender Größe verschieben, läßt sich bei den Fibroadenomen teilweise ebenfalls feststellen. Von den kleinen Fibroadenomen der Kategorie (1) über die mittlerer Größe bis hin zu den größten der Gruppe (4) zeichnen sich mehr Tumoren durch eine unscharfe Begrenzung aus, statt wie bei den Phylloides tumoren durch scharfe Ränder. Die 22 kleinen Läsionen ($\leq 10\text{mm}$) haben zu 77,3% scharfe Ränder. In Kategorie (4) sind es von acht Raumforderungen nur noch 50%. Auch bzgl. der Form verhalten sich die Fibroadenome konträr zu den Phylloides tumoren. Bei Letzteren nehmen mit der Größe die lobulierten Herde zu. Bei den Fibroadenomen steigt die Anzahl der irregulär aussehenden Herde von 4,5% bei den kleineren über 5,3% und 15,4% bei den mittelgroßen bis auf 37,5% bei den größten. Es ist hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe (1) und (4) festzustellen ($p=0,024$).

In der Tendenz, daß inhomogene Binnenstrukturen und nicht-anreichernde Septen bei größeren Tumoren häufiger vertreten sind, gleichen sich die beiden Stichproben. Die größeren Fibroadenome weisen wie die größeren phylloiden Tumoren häufiger inhomogene Architektur und interne Septierungen auf. In allen vier Größenkategorien finden sich unter den Fibroadenomen allerdings prozentual jeweils weniger Herde mit inhomogenem, septiertem Erscheinungsbild als in den korrespondierenden Kategorien der Phylloides tumoren. Erst ab einem Durchmesser $>20\text{mm}$ (Kategorie (3)) weisen die Fibroadenome so häufig septierte, heterogene Strukturen auf (61,5%) wie es die Phylloides tumoren bereits in Kategorie (1) tun (60%).

Es konnte von Kategorie (2) zu (3) der Fibroadenome ein deutlich vermehrtes Auftreten der Kriterien inhomogene Binnenstruktur (von 42,1% auf 61,5%) sowie nicht-anreichernde Septierung (von 23,7% auf 38,5%) mit weiterer Erhöhung in Kategorie (4) beobachtet werden. Bei den phylloiden Läsionen wurde eine noch deutlichere prozentuale Zunahme der Herde mit nicht-anreichernden Septen von Kategorie (2) zu (3) gesehen (von 45,5% auf 75%). Ansonsten war ähnliches nur bei der Ausprägung scharfer Randkonturen bei den

Phylloides Tumoren zu verzeichnen. Aber hier war der stärkste Anstieg von Gruppe (1) zu (2) feststellbar (von 60% auf 90,9%).

Die größeren Fibroadenome besitzen also eher einen inhomogenen Bau mit Septen als die kleineren. Ursächlich dafür ist möglicherweise, daß Fibroadenome multipel auftreten können. Dies ist in 10% bis 25% festgestellt worden (Zylstra, 1999). Während des Wachstums ist ein Konfluieren multipler Herde möglich. In diesem Fall wären die Septen keine echten, sondern lediglich das Korrelat einander berührender Tumorgrenzen.

Aus den Beobachtungen läßt sich schließen, daß eine definitive Differenzierung eines Phylloides Tumors zum Fibroadenom durch die morphologischen Kriterien Rand, Form, Binnenstruktur und Septierung nicht möglich ist. Bei einem kleinen benignen erscheinenden Herd mit inhomogener und septierter Erscheinung sollte vorrangig an einen phylloiden Tumor gedacht werden. Bei Patientinnen unter 50 Jahren mit familiärer Brustkrebsbelastung sollte bei einem Tumor, der sich klar begrenzt darstellt, ebenso an ein invasiv medulläres Karzinom gedacht werden (Kuhl, 1998). Es macht nur 5% aller Mammakarzinome aus, ist aber häufiger im Zusammenhang mit Mutationen im BRCA 1-Gen beobachtet worden und tritt häufiger vor dem 50. Lebensjahr auf.

Unter den Phylloides Tumoren gab es keinen, der sich in den nativen T1-gewichteten Aufnahmen als signalstarker Herd darstellte. Alle 24 erschienen isointens (9/37,5%) oder signalärmer (15/62,5%) im Vergleich zum Drüsenparenchym. Auch Grebe et al. (1992) beobachteten eine niedrige Signalintensität in der nativen T1-Aufnahme des von ihnen beschriebenen Zystadenoma phylloides. Die nativen T1-gewichteten Abbildungen der von Farria et al. (1996) untersuchten benignen Phylloides Tumoren stellten sie ebenfalls als hypointens dar. In den fettsupprimierenden Präkontrast-Aufnahmen von Cheung et al. (2002) waren konfluierende zystische Räume zu sehen, die verschieden starke Signalintensitäten aufwiesen. Es waren hyperintense, isointense als auch hypointense Bereiche abzugrenzen. Die Arbeitsgruppe sah die Ursache in Einblutungen in den Tumor und dadurch ein Dominieren von Blutabbauprodukten.

Bei den 81 betrachteten Fibroadenomen war lediglich eine Läsion (1,2%) in den nativen T1-gewichteten Bildern signalintensiver als das Parenchym. Mit einer Größe von 3mm gehört diese Läsion zur Kategorie (1), die der kleinsten Fibroadenome. Bei solch kleinen Neubildungen ist es zum Teil, vor allem wenn sie unter 5mm messen, schwierig, eindeutig die Signalintensität auszumachen. Es ist möglich, daß durch benachbartes signalreiches Fettgewebe der Tumor als hell imponierte. Von den übrigen Tumoren waren 39 (48,1%)

isointens und 41 (50,6%) hypointens. Dies stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen anderer Studien überein. In der Untersuchung von Buadu et al. (1996) wurde die Signalintensität in den T1-gewichteten Prä- und Postkontrastaufnahmen sowie den T2-gewichteten Abbildungen bei vier von sechs histologisch nachgewiesenen Fibroadenomen erfaßt. Alle vier waren in den nativen T1-gewichteten Abbildungen hypo- bis isointens. Bick (2000) schrieb über Fibroadenome ebenfalls, daß ihre Signalintensität in nativen T1-gewichteten Sequenzen gleich oder leicht niedriger als die des umgebenden Drüsenparenchyms ist. Kaiser (1990) kam nach Beobachtung von 20, später histopathologisch bestätigten, Fibroadenomen zu dem Schluß, daß sie Läsionen schwacher Signalintensität in den T1-gewichteten Nativaufnahmen darstellen.

Es stellten sich also in der vorliegenden Studie die Phylloides tumoren als auch die Fibroadenome, bis auf einen Herd, in den T1-gewichteten Aufnahmen vor Gabe des Kontrastmittels isointens bzw. hypointens dar.

Von 24 Phylloides tumoren waren 16 (66,7%) in den T2-gewichteten Aufnahmen dunkler als das umgebende Parenchym. Drei der 16 hypointensen Läsionen (18,75%) hatten einen dunklen Randsaum, waren im Innern aber signalreich. Daß die Phylloides tumoren in den T2-gewichteten Aufnahmen mit unterschiedlich hoher Signalintensität zur Darstellung kommen können, ist mit dem variablen Flüssigkeitsgehalt des Tumors vereinbar. Grebe et al. (1992) beobachteten eine hohe, gering inhomogene Signalintensität des Tumors. Eine Studie über die Korrelation zwischen der dynamischen MRM und der Histologie (Buadu et al., 1996) beschrieb in der untersuchten Population auch drei Phylloides tumoren (zwei benigne, ein maligner). Der maligne Phylloides tumor, in dem sich histopathologisch zystische und myxoid veränderte Bereiche fanden, fiel durch seine Inhomogenität, bedingt durch fokale erhöhte Signalintensität, im T2-gewichteten Bild auf. Bei Farria et al. (1996) besaßen alle vier Phylloides tumoren eine erhöhte Signalintensität in den T2-Bildern. In der vorliegenden Studie waren acht der Läsionen (33,3%) hyperintens in Vergleich zum Parenchym der Drüse.

13 (81,3%) der 16 in den T2-Aufnahmen dunklen Herde zählen zu den Läsionen bis 20mm (Größenkategorie (1) und (2)). Die noch kleinen Phylloides tumoren stehen vor dem Wachstumsschub und sind zellreich. Gleichzeitig beginnen sie Flüssigkeit einzulagern. So finden sich in Kategorie (2) auch die meisten Herde mit hellem Zentrum (zwei). In Kategorie (4) könnten zentrale Nekrosen, die sich hell gegenüber signalärmeren Tumorrandbereichen darstellen würden, erwartet werden. Es ist jedoch keiner der vier Herde dieser Kategorie signalarm. Alle vier sind hyperintens. Dies kann bedingt sein durch Entstehung von kleinsten

Spalten und Zysten, die oft nur histologisch nachweisbar sind. Im Zystosarkom stellten sich die auf regressive Prozesse hinweisenden Zysten deutlich dar und verursachten eine inhomogene Erscheinung dieses Tumors.

Bei den Fibroadenomen erschienen, wie bei den Phylloides tumoren, 66,7% der Läsionen (54 Neoplasien) in den T2-gewichteten Bildern signalärmer als das Drüsengewebe. Drei dieser 54 Läsionen (5,6%) besaßen ein signalreiches Zentrum. Bei Buadu et al. (1996) fanden sich außer dem inhomogenen Phylloides tumor zwei - der vier erfaßten - Fibroadenome, die sich ebenso inhomogen, bedingt durch signalreiche Areale, darstellten. Histologisch ergab sich, ähnlich zum Phylloides tumor, eine myxoide Degeneration innerhalb der Wucherung. Die meisten der 54 dunklen Herde (40/74,1%) finden sich auch bei den Fibroadenomen unter den Herden ≤ 20 mm (Kategorie (1) und (2)). Innerhalb dieses Größenbereichs sind die Fibroadenome noch eher jung und in der Wachstumsphase. Sie sind zellreich und adenomatös. Den höchsten Prozentsatz an signalschwachen Läsionen besitzt Kategorie (4) mit 87,5% der acht Tumore. Solche großen Neubildungen sind aufgrund ihrer langen Existenz überwiegend den zellarmen, fibrosierten Fibroadenomen zuzuordnen. In den drei Kategorien ((1), (2), (4)) betrug das Durchschnittsalter der Patientinnen über 40 Jahre. In der Kategorie (3) waren die Patientinnen im Mittel 36,4 Jahre alt. Es ist die Gruppe mit den meisten hyperintensiven Herden: 46,2% hyperintense vs. 53,8% hypointense von insgesamt 13 Läsionen. Dies widerspricht nicht der allgemeinen Annahme, daß sich Fibroadenome, diagnostiziert bei Frauen unter 40 Jahren, im Wachstum befinden, da es sich um hormonabhängige Neoplasien handelt (Hughes et al., 1987).

Zu wachsenden Fibroadenomen zählen neben den zellreichen, adenomatösen ebenso die mit einem lockeren, wasserreichen Stroma. Letztere stellen sich im T2-gewichteten Bild mit hoher Signalintensität dar. Kuhl (1999a) ermittelte, daß die beobachteten 104 Fibroadenome zu über zwei Drittel (71%) hyperintens erschienen. Eine erniedrigte Signalintensität in den T2-Bildern besaßen nur 30 Läsionen (29%). Über die Hälfte der Fibroadenome (59/56,7%) wurde bei Frauen bis 40 Jahre diagnostiziert. Die darunter befindlichen 45 signalstarken Tumoren stellen mit 60,8% den Hauptanteil an den insgesamt 74 signalstarken Tumoren. In der vorliegenden Studie wurden die meisten der untersuchten Fibroadenome (44/54,3%) jedoch bei Frauen älter als 40 Jahre diagnostiziert. Es sind gegenteilige Verhältnisse zur Population von Kuhl (1999a). Das entspricht den gegenteiligen Ergebnissen: In der vorliegenden Studie waren zwei Drittel der Fibroadenome hypointens.

Nach der erfolgten Bewertung der Kriterien sind in der vorliegenden Studie sowohl Phylloides tumoren als auch Fibroadenome zu 66,7% signalarme Läsionen in den T2-Bildern

(hypointens bzw. hypointens mit hyperintensem Zentrum). Es kommt differentialdiagnostisch zum Phylloides tumor also auch hier das Fibroadenom, vor allem das fibröse Fibroadenom, in Betracht. Bei jüngeren Patientinnen mit signalreichem Herd und weiteren unverdächtigen Tumormerkmalen ist das Fibroadenom wahrscheinlicher. Das Phänomen einer erhöhten Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen ist nach Angaben von Kuhl (1999a) bei invasiven Mammakarzinomen selten festzustellen (13%). Daher muß bei dunkler Erscheinung im T2-gewichteten Bild ebenfalls an maligne Tumoren, wie unter anderem das papilläre Karzinom bei glattem Randsaum oder das invasiv duktales Karzinom bei irregulärer Begrenzung, gedacht werden.

Die statistische Auswertung der Signalintensitäten in den T1- und T2-gewichteten Abbildungen ergibt beim Vergleich der beiden Gesamtpopulationen (Phylloides tumoren vs. Fibroadenome) keine statistische Signifikanz.

In den T2-gewichteten Aufnahmen war bei vier der 24 Phylloides tumoren (16,7%) eine vermehrte ipsilaterale perifokale Flüssigkeitseinlagerung in das Gewebe im Sinne eines Ödems zu beobachten. Diese vier perifokalen Ödeme fanden sich je zweimal in der Kategorie der größeren und großen Herde ($>20\text{mm}$, $\leq 30\text{mm}$ und $>30\text{mm}$). Grebe et al. (1992) fanden in den T2-gewichteten Aufnahmen des von ihnen ausgewerteten benignen $9,0 \times 8,5 \times 5,0\text{cm}$ messenden Phylloides tumors vor allem thoraxwandnah einen signalintensiven „Tumorrandsaum“ mit einem hohen Wassergehalt. Das entspricht nach den hier angewendeten Kriterien einem perifokalen Ödem. Durch die raumfordernde Wirkung der Neoplasie, die besonders im Wachstumsschub ausgeprägt ist, werden zum Beispiel Lymphspalten und -bahnen, aber auch Milchgänge, abgepreßt und verschlossen. Der bedingte relativ rasch gestörte Abfluß der Gewebsflüssigkeit und des Sekrets erzeugt ein Ödem. Größere Phylloides tumoren weisen häufiger ein umgebendes Stauungsödem auf, da sie ihre Umgebung deutlich stärker komprimieren können als die kleineren und dies bei den größeren bereits über einen längeren Zeitraum geschieht.

Weiterer Ausdruck der stark verdrängenden, raumfordernden Wirkung von Phylloides tumoren ist, daß sie eine Pseudokapsel erzeugen können. Die Pseudokapsel ist ein dichtes, komprimiertes Gewebe, das den Tumor von gesundem Gewebe abgrenzt (Vorherr et al., 1985). Dies trägt zur Abgrenzung, zum umschriebenen Tumorercheinungsbild bei. In der vorliegenden Studie konnte eine solche Pseudokapsel deutlich in den MR-mammographischen Aufnahmen des Zystosarkoma beobachtet werden. Histopathologisch wurde ein eindeutiger Saum aus Mammaparenchym um diesen Tumor bestätigt. Cheung et al.

(2002) beschrieben einen 14cm großen Borderline-Phylloides tumor, der nach Kontrastmittelgabe ebenfalls eingekapselt erschien.

Fast alle der 81 Fibroadenome wiesen kein die Läsion umgebendes perifokales Ödem auf (80/98,8%). Bei den Phylloides tumoren war gegenüber den Fibroadenomen somit statistisch signifikant häufiger eine Flüssigkeitseinlagerung ins Gewebe zu beobachten ($p=0,005$). Erklärbar wird dies dadurch, daß der Größenmedian für die Fibroadenome bei 15mm gelegen war, für die Phylloides tumoren bei 19mm. Fibroadenome wurden bei einer durchschnittlichen Größe von 19mm diagnostiziert, Phylloides tumoren bei 23mm. Letztere können nach Bick (2000) bei Diagnosestellung sogar bereits eine Größe von drei bis fünf Zentimeter erreicht haben, was dem plötzlichen Wachstumsschub, der meist zur klinischen Manifestation führt (Feder et al., 1999), geschuldet ist. Sie sind größer als Fibroadenome, die bei der Diagnosestellung meist ein bis zwei Zentimeter messen (Haagensen, 1996). Fibroadenome haben somit oft noch nicht ausreichende Maße erreicht, um ihre Umgebung so stark zu komprimieren, daß es zum mangelhaften Flüssigkeitsabtransport kommt. Außerdem fehlt ihnen der Wachstumsschub; sie wachsen langsam, oft von der Menarche an (Hughes et al., 1987). Über diesen langen Prozeß hinweg ist es möglich, daß sich Umgehungskreisläufe der Lymphbahnen ausbilden. Es entsteht dadurch auch bei großen Fibroadenomen, zum Beispiel größer 20mm (Kategorie (3) und (4) der Studie), kein Ödem. Bei intrakanalikulären Fibroadenomen ist es aber vorstellbar, daß es, beruhend auf der Proliferation des Mantelgewebes bis zur hirschgeweihartigen Kompression der tumoreigenen Gangproliferate (Riede et al., 1999/2001), zur Ödembildung innerhalb der Raumforderung kommen kann.

Bei einem in der tumortragenden Brust nachweisbaren perifokalen Ödem ist somit eher an einen Phylloides tumor zu denken als an ein Fibroadenom, vor allem wenn der Tumor bereits sehr groß ist und keine auf ein Mammakarzinom hinweisenden Merkmale besitzt.

Nach der Injektion des Kontrastmittels Gadolinium (0,1mmol/ kg Körpergewicht) zeigten 17 (70,8%) Phylloides tumoren ein Anreicherungsverhalten, das auf eine maligne Veränderung hinwies: sie reicherten inhomogen oder zentripetal an. Sechs davon und somit 25% der Phylloides tumoren wiesen zusätzlich eine Plateauphase oder ein Wash-out-Phänomen auf. Grebe et al. (1992) beobachteten an ihrem Fallbeispiel, nach der intravenösen Gabe von 0,2mmol Gadolinium/kg Körpergewicht, ebenso eine regional unterschiedliche, inhomogene Anreicherung. Unter die inhomogen anreichernden Herde der vorliegenden Studie mit Wash-out-Phänomen zählte auch das Zystosarkom. Cheung et al. (2002) beschrieben anhand eines Borderline-Phylloides tumors gleichfalls ein heterogenes Enhancement nach Gabe des

Kontrastmittels. Ogawa et al. (1997) beobachteten einen benignen Phylloides tumor mit einer raschen und starken Aufnahme des Kontrastmittels, der kein Auswaschen zeigte. Auch bei Farria et al. (1996) nahmen die vier beschriebenen Zystadenome das Kontrastmittel rasch und stark auf. Dabei wurden zwischen 50% und 75% der maximalen Signalintensität bereits in der ersten Minute nach der Injektion erreicht. Dies entspricht in etwa dem in der vorliegenden Studie angewendeten Kriterium des Wash-in-Phänomens. Die insgesamt acht Phylloides tumoren (33,3%) mit Plateau- bzw. Wash-out-Phänomen der vorliegenden Studie besaßen ein deutliches Wash-in-Phänomen. Farria et al. machten keine Aussage darüber, wie sich die vier Tumoren im weiteren Signalzeitverlauf verhielten. Nach Gabe von Kontrastmittel erschienen bei Buadu et al. (1996) alle drei Phylloides tumoren als inhomogene Raumforderungen; der maligne Phylloides tumor zeigte ein Plateau nach Erreichen der maximalen Signalintensität. Die Studien bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, daß Phylloides tumoren überwiegend inhomogen anreichern (66,7%). Daß sich in der Minderzahl karzinomverdächtige Signalverläufe finden, können diese Fallbeobachtungen nicht widerlegen oder bestätigen.

Mehrere Arbeitsgruppen fanden, daß die Steilheit des Anstiegs der Signalintensität nach der Gadoliniuminjektion gutartige von bösartigen Tumoren differenzieren kann (Kaiser & Kess, 1989; Kaiser, 1990; Kaiser, 1994). Danach haben benigne Tumoren ein langsames Enhancement und maligne Tumoren ein rasches. Der Unterschied soll mehreren Autoren zufolge an der unterschiedlichen Dichte der tumoreigenen Gefäße bei benignen Läsionen (geringe Dichte) und malignen Tumoren (hohe Dichte) liegen (Kaiser & Zeitler, 1989; Harms et al., 1993; Kuhl et al., 1997b). Andere Studien zeigten dagegen eine Überschneidung im Kontrastmittelverhalten benigner und maligner Läsionen auf (Heywang-Köbrunner, 1994; Orel et al., 1994). Buadu und Mitarbeiter (1996) stellten in ihrer Studie eine Überschneidung in der Gefäßdichte zwischen benignen und malignen Herden fest.

Die schnelle Aufnahme des Kontrastmittels durch einen Tumor kann einer gesteigerten Angiogenese oder einem gesteigerten Zellstoffwechsel geschuldet sein. Phylloides tumoren besitzen eine erhöhte Zellzahl im mesenchymalen und im epithelialen Tumoranteil. Heywang-Köbrunner (1994) vermutete eine vermehrte Produktion von Angiogenesefaktoren in den Zellen der Phylloides tumoren. Eine Studie von Buadu et al. (1996) bestätigte diese Annahme dadurch, daß in den drei betrachteten Phylloides tumoren immunhistochemisch eine hohe Dichte an kleinen Gefäßen gefunden wurde. Die beiden Zystadenome wiesen eine gleiche Zahl an Gefäßen wie maligne Tumoren auf. Im Zystosarkom war die Gefäßdichte noch deutlicher und zudem höher als in den anderen Malignomen der Studie. Ein Vergleich mit den

anderen von Buadu und seiner Arbeitsgruppe untersuchten Neoplasien ergab folgendes: unter den benignen Tumoren besaßen die zwei Zystadenoma phylloides einen relativ hohen mittleren Kurvenanstieg; unter den malignen Veränderungen besaß das Zystosarkom den höchsten mittleren Kurvenanstieg.

Ähnlich den Karzinomen läßt sich auch das Auswaschen nach Erreichen der maximalen Signalintensität, wie es sich in vier (17,4%) der beobachteten benignen Phylloidentumoren zeigte, durch die Existenz arteriovenöser Shunts erklären. Dem schnellen Anfluten des Gadoliniums mit rasch ansteigender Signalintensität des Herdes folgt ein baldiger Ausstrom des Kontrastmittels. Bei benignen Läsionen wird ein Auswaschen in der Regel nur sehr selten (etwa 5%) beobachtet (Heywang-Köbrunner & Beck, 1996; Kuhl et al., 1999b), während es einen starken Hinweis auf eine maligne Läsion darstellt (Kuhl et al., 1999b). So wurde es von Heywang-Köbrunner und Beck (1996) in 30% bis 40% der Gruppe der invasiven und in situ Karzinome beschrieben. Kuhl et al. (1999b) benennen 57% der malignen Läsionen, die ein Wash-out-Phänomen aufwiesen. Allerdings differieren Brusttumoren in der Dichte ihrer Mikrogefäße, einem Ausdruck für ihre Angiogeneese (Kaiser & Zeitler, 1989; Harms et al., 1993; Heywang-Köbrunner, 1994; Orel et al., 1994; Buadu et al., 1996). Mangel an versorgenden Gefäßen limitiert das Größenwachstum. Nicht nur maligne, sondern auch benigne Phylloidentumoren neigen zum Wachstumsschub (McDivitt et al., 1967; Vorherr et al., 1985; Feder et al., 1999). Dieser ist nur möglich, wenn eine ausreichende Versorgung des tumoreigenen Gewebes gewährleistet ist. Aufgrund der Menge zu- und abführender Gefäße sowie durch die im Rahmen der Angiogeneese möglicherweise entstehenden arteriovenösen Shunts, ist das Wash-out-Phänomen bei den Phylloidentumoren häufiger als bei anderen benignen Läsionen.

Unter den 81 Fibroadenomen zeigten 49 (60,5%) eine inhomogene bzw. zentripetale Form der Anreicherung. Darunter besaßen sechs Herde, das entspricht 7,4% der Gesamtpopulation der Fibroadenome, zusätzlich eine malignomverdächtige Kinetik (Plateau- oder Wash-out-Phänomen). 32 Fibroadenome (39,5%) zeigten eine homogene oder zentrifugale Aufnahme des Kontrastmittels. Insgesamt hatten 18 Fibroadenome (22,2%) eine durch Plateauphase oder Wash-out-Phänomen gekennzeichnete Kinetik.

Buadu et al. (1996) beschrieben vier von sechs Fibroadenomen mit homogenem (66,7%) Enhancement. Entsprechend neueren Studien sind 80% der Fibroadenome monophasisch im Kurvenverlauf (Heywang-Köbrunner & Beck, 1996; Kuhl et al., 1999b). Das entspricht dem Kriterium eines kontinuierlichen Signalverlaufes. Danach weisen nur 11% der invasiven Karzinome einen solch monophasischen Verlauf auf. Kuhl et al. (1999b) berichteten von

11,5% der benignen soliden Tumoren und fibrozystischen Veränderungen mit Plateau-Phänomen und 5,5% mit Wash-out-Phänomen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen bestätigen die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte, daß Fibroadenome etwa in ein Fünftel der Fälle eine karzinomsuspekte Kinetik besitzen.

Es läßt sich in der vorliegenden Studie bei beiden Tumorarten, Phylloides Tumoren und Fibroadenomen, kein Schema in den Größenkategorien bezüglich des Kontrastmittelverhaltens erkennen. Prozentual fanden sich bei den Phylloides Tumoren und den Fibroadenomen annähernd gleich viele Läsionen, die ein homogenes oder zentrifugales Kontrastmittelenhancement ohne Plateau- oder Wash-out-Phänomen aufwiesen. Ein deutlicher Unterschied ergab sich bei den Läsionen, die nicht homogen oder zentrifugal anreicherten und das Plateau- oder das Wash-out-Phänomen besaßen: 25% der Phylloides Tumoren, aber lediglich 7,4% der Fibroadenome zeigten ein solches Verhalten. Allerdings ist der Unterschied der beiden Tumorarten im Kontrastmittelverhalten nicht statistisch signifikant.

Die wesentliche Differentialdiagnose für den Phylloides Tumor ist auch bei Betrachtung der Kinetik das Fibroadenom, vor allem wenn die Läsion einen kontinuierlichen Signalverlauf aufweist. Bei vor allem segmentaler Anreicherung können in situ Karzinome mit kontinuierlicher Gadoliniumaufnahme einen benignen Tumor vortäuschen. Ferner ist bei 2% der Mammakarzinome, insbesondere bei lobulären und medullären Karzinomen, eine langsame Aufnahme des Kontrastmittels möglich (Wurdinger et al., 2001).

Die MR-mammographischen Befunde der vorliegenden Studie sagen aus, daß Phylloides Tumoren häufiger als Fibroadenome das Plateau- oder das Wash-out-Phänomen besitzen. Sie zeichnen sich nach Buadu et al. (1996) durch eine hohe Dichte an Gefäßen aus. Dies könnte zu weiteren gezielten Untersuchungen über die Gefäßdichte und die Quantität der Produktion von Angiogenesefaktoren in den Zellen eines Phylloides Tumors anregen.

Das Zystosarkom unterschied sich nicht von den benignen Phylloides Tumoren dieser Studie. Auffällig war das perifokale Ödem. Bei einer Größe von 75mm ist ein umgebendes Ödem jedoch auch bei einem gutartigen Phylloides Tumor zu erwarten, da die gesamte Brustdrüse komprimiert wird. Das Kontrastmittelverhalten mit inhomogener Kontrastmittelabsorption und Wash-out deutete auf die Malignität der Läsion hin, da ein Wash-out-Phänomen bei benignen Läsionen mit 5% und bei malignen Herden mit 30% bis 57% angegeben wird (Heywang-Köbrunner & Beck, 1996; Kuhl et al., 1999b). Allerdings erschien der deutlich glatt berandete Herd in den T2-gewichteten Abbildungen signalstark. Signalstark in T2-

gewichteten Aufnahmen imponieren nach Kuhl (1999a) nur 13% aller Mammakarzinome. In der Gesamtbeurteilung mit den morphologischen Eigenschaften des Herdes wurde er MR-mammographisch als gutartig eingeschätzt.

Einschränkend ist an der vorliegenden Arbeit zu bewerten, daß die Analyse der Kinetik, speziell des zeitlichen Signalintensitätsverhaltens, visuell erfolgte. Ebenso ist der exakte Signalanstieg nicht mittels Computeranalyse ermittelt worden. Die morphologischen Kriterien des Phylloides Tumors im Vergleich zum Fibroadenom standen jedoch im Vordergrund der vorliegenden Arbeit. Nach Kuhl et al. (1999b) ist die visuelle Einschätzung des Signal-Zeit-Verlaufes für eine Klassifikation des betrachteten Herdes ausreichend aussagekräftig.

Es wurden prospektiv fünf der Zystadenoma phylloides als malignomsuspekt eingestuft. Insgesamt handelt es sich um 20,8% falsch-positiv befundene der insgesamt 24 beobachteten Herde. Von den 81 Fibroadenomen wurden 22 (27,2%) in der Routinediagnostik als maligne Herde bewertet. Bei den Fibroadenomen wurden somit häufiger falsch-positive Befunde erstellt. Allerdings machten die Phylloides Tumoren in ihrer Zahl nur knapp ein Drittel gegenüber der Anzahl der Fibroadenome aus. Es ist daher zu vermuten, daß sich die Menge der Falsch-Positiven bei annähernd gleicher Zahl untersuchter Fibroadenome und Phylloides Tumoren verschiebt und Phylloides Tumoren als auch Fibroadenome etwa gleich häufig als verdächtig eingestuft werden. Es ist jedoch ebenso möglich, daß sich die relativen Häufigkeiten der falsch-positiven Tumoren auch bei etwa gleichgroßen Populationen nicht annähern.

Drei der falsch-positiv bewerteten Phylloides Tumoren befanden sich unter den Herden $\leq 10\text{mm}$, was 60% der Tumoren dieser Kategorie ausmacht. Das ist nicht nur die Mehrheit der Falsch-Positiven, sondern auch der höchste relative Anteil an Falsch-Positiven in einer der vier Größengruppen. Dagegen entstammten mit 50% die meisten der falsch eingestuften Fibroadenome der Kategorie (2), Tumoren $>10\text{mm}$, $\leq 20\text{mm}$. Den größten relativen Anteil an falsch beurteilten Herden hatte mit vier von 13 Herden (30,8%) aber Kategorie (3), Läsionen $>20\text{mm}$, $\leq 30\text{mm}$. Unter den beobachteten Fibroadenomen bis einschließlich 10mm Größe besaßen in der Kinetik prozentual mehr Herde ein unverdächtiges Erscheinungsbild als unter den kleinsten untersuchten Phylloides Tumoren (72,7% respektive 60%). Das ist als Ursache dafür anzusehen, daß vor allem kleine phylloide Läsionen als in situ Karzinom oder als invasives Karzinom diagnostiziert wurden: Bei kleinen Raumforderungen, die bereits das

Plateau- oder Wash-out-Phänomen besitzen, wurde eine ausgeprägte Angiogenese mit hoher Gefäßdichte vermutet, was den Karzinomen eigen ist (Kaiser & Zeitler, 1989; Harms et al., 1993; Kuhl et al., 1997b). Erklärbar wird dies dadurch, daß Zystadenome ebenfalls eine hohe Dichte an kleinen Gefäßen besitzen. Sie können eine gleiche Zahl an Gefäßen wie maligne Tumoren aufweisen (Buadu et al., 1996). So liegen bereits die kleinen Phylloides tumoren mit 60% der Fälle mit kontinuierlichem Signalverlauf unter den Angaben von Kuhl und Mitarbeitern (1999b): in ihrer Studie fand sich bei 83% der benignen soliden Tumoren und fibrozystischen Veränderungen eine stetig ansteigende Signalintensität nach Gadoliniuminjektion.

Bei Anwendung des Exakten Tests nach Fisher stellte sich heraus, inwiefern sich die fünf prospektiv falsch-positiv beurteilten Zystadenoma phylloides von den 18 richtig bewerteten Zystadenomen unterschieden. Das Sarkom wurde in diese Tests nicht einbezogen. Während sich die Tumoren in Form und Binnenstruktur nicht voneinander unterschieden, lag der p-Wert für den „Signalverlauf nach Gadoliniuminjektion“ bei 0,021. Der Unterschied in der Kinetik zwischen den als falsch-positiv und den richtig charakterisierten Phylloides tumoren ist statistisch signifikant. Es zeigten vier (80%) der Falsch-Positiven eine karzinomtypische Erscheinung mit Plateauphase oder Wash-out-Phänomen. Dagegen besaßen nur drei der 18 richtig-negativ bewerteten Zystadenome (16,7%) eine solche Erscheinung.

Der Exakte Fisher-Test errechnete bei dem Vergleich der richtig und der falsch beurteilten Fibroadenome eine statistische Signifikanz bei den Kriterien „Intensität in der T2-gewichteten Aufnahme“ ($p=0,001$) und „Signalverlauf“ ($p=0,001$). Unter allen 81 Fibroadenomen waren 54 (66,7%) von geringer Signalintensität gegenüber dem Drüsenparenchym in den T2-gewichteten Bildern. 21 davon gehörten zu den falsch-positiv beurteilten Läsionen. Das entspricht 95,5% der insgesamt 22 falsch beurteilten Tumoren. Das Kontrastmittelverhalten war bei 18 (22,2%) der 81 Fibroadenome durch ein Plateau- oder ein Wash-out-Phänomen gekennzeichnet. Elf dieser 18 zählten zu den als malignomsuspekt angesehenen Fibroadenomen. Suspektes Kontrastmittelverhalten zeigten also 50% der falsch-positiven Herde. Sowohl bei den Phylloides tumoren als auch bei den Fibroadenomen besaßen unter den Falsch-Positiven signifikant mehr Läsionen einen verdächtigen Signalverlauf. Zudem wurden bei den Fibroadenomen solche Herde als malignomverdächtig eingestuft, die sich hypointens in den T2-gewichteten Bildern darstellten. Signalschwäche und Signalgleichheit gegenüber dem Drüsenparenchym in der T2-Wichtung spricht laut Kuhl (1999a) für die Malignität der Neoplasie: in ihrer Untersuchung stellten sich 87% der Mammakarzinome, aber lediglich 29% der Fibroadenome iso- bis hypointens in diesen Aufnahmen dar.

7 Schlußfolgerung

Der Phylloides tumor stellt sich in der MR-Mammographie als scharf berandeter, lobulierter und septierter Herd, der inhomogen Kontrastmittel aufnimmt, dar. Er imponiert in der T1-gewichteten Nativaufnahme meist als signalarmer solider Herd. Nach der Injektion des Kontrastmittels Gadolinium nimmt er es kontinuierlich auf. In der T2-gewichteten Aufnahme erscheint er gleichfalls überwiegend signalschwach. Ein Ödem in der Tumorumgebung tritt relativ häufig in Erscheinung.

Eine wesentliche Differentialdiagnose zum Phylloides tumor ist das Fibroadenom. Er ist anhand der angewendeten Kriterien wie Randdeutlichkeit, Form, Binnenstruktur, septierte Architektur, Intensität in den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen, Verhalten nach Kontrastmittelgabe nicht eindeutig vom Fibroadenom zu differenzieren. Das Alter der Patientin kann den Hinweis geben: Die untersuchten Patientinnen mit einem Phylloides tumor waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose $46,6 \pm 9$ Jahre alt, die mit einem Fibroadenom $42,1 \pm 12,6$ Jahre. Somit waren die Patientinnen mit einem Phylloides tumor signifikant älter als die mit einem Fibroadenom.

Es wurden in der vorliegenden Studie, vorwiegend aufgrund ihres Signalverhaltens, fünf der 24 Phylloides tumoren prospektiv falsch-positiv beurteilt. Es existieren also ebenfalls Überschneidungen der morphologischen und vor allem kinetischen Eigenschaften des Phylloides tumors zu malignen Läsionen der Brust. So müssen umschriebene Mammakarzinome (vor allem medulläres und papilläres Karzinom) differentialdiagnostisch ebenso in Betracht gezogen werden. Jedoch auch in der Gruppe der 81 untersuchten Fibroadenome wurden in der prospektiven Diagnostik 27,2% als malignomsuspekt eingeschätzt. Es handelt sich um 22 falsch-positive Fälle.

Die Studie beobachtete nur einen malignen Phylloides tumor, so daß keine Aussage darüber getroffen werden kann, inwiefern eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Zystadenom und Zystosarkom und Borderline-Phylloides tumor mittels der MR-Mammographie besteht.

Zu beachten ist, daß kleine und große Phylloides tumoren deutlich unterschiedlich gestaltet sein können. Große Herde wiesen häufiger eine scharfe Randkontur und eine lobulierte Gestalt auf. Sie zeigten sich inhomogen schon vor der Gadoliniumgabe und besaßen häufiger als kleinere Läsionen nicht-anreichernde Septen. Bei den betrachteten kinetischen Merkmalen Anreicherungsform und Signalverlauf bestand kein deutlicher Unterschied in der Ausprägung zwischen kleinen und großen Phylloides tumoren.

Demnach gilt weiterhin, daß rasch an Größe zunehmende Neoplasien der Brustdrüse histologisch abgeklärt werden müssen. Die schichtweise Abbildung der Raumforderung und des gesunden Parenchyms mittels der MR-Mammographie kann dazu beitragen, die exakte Tumorausdehnung, auch thoraxwandnah, zu ermitteln. Die Ausdehnung des operativen Eingriffs kann so präoperativ genau ermittelt werden. Das ist wesentlich, da Phylloides tumoren bei unzureichender Entfernung rezidivieren.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

Anchisi S, Suleiman M, Perey L, Stalder M und Obrist R (2001) Brustkrebs – Epidemiologie, Prävention, Chirurgie und Nachbetreuung der Frühstadien. Schweiz Med Forum 42:1045-1050.

Baker LH (1982) Breast Cancer Detection Demonstration Project: five year summary report. CA Cancer J Clin 32: 194-225.

Bartoli C, Zurrida S, Veronesi P, Bono A, Chiesa F, Cosmacini P and Clemente C (1990) Small sized phyllodes tumor of the breast. Eur J Surg Oncol 16:215-219.

Bässler R und Zahner J (1989) Über Rezidive und Metastasen des Cystosarkoma phylloides (Phylloider Tumor, WHO). Geburtshilfe und Frauenheilkd 49:1-10.

Bassett LW, Kimme SC, Sutherland LK, Gold RH, Sarti D and King W (1987) Automated and hand-held breast US. Effect on patient management. Radiology 165:103. (Published erratum in Radiology (1988) 167:582).

Batzler WU, Bertz J, Eisinger B, Hentschel S, Husmann G, Kieschke J, Lehnert M, Oberhausen R, Schmidtmann I und Schneider D: Weibliche Brustdrüse. In: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken (2002) S. 9-51.

Bennett IC, Khan A, De Freitas R, Chaudary MA and Millis RR (1992) Phyllodes tumours: a clinicopathological review of 30 cases. Aust N Z J Surg 62:628-633.

Berg WA, Hruban RH, Kumar D, Singh HR, Brem RF and Gatewood OM (1996) Lessons from mammographic-histologic correlation if large-core needle breast biopsy. Radiographics 16:1111-1130.

Bernstein L, Deapen D and Ross RK (1993) The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 71:3020-3024.

Bick U (2000) Typische und ungewöhnliche Befunde in der MR-Mammographie. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172:415-428.

Blanco AJ, Serrano BV, Romero RR and Cendejas EM (1999) Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 9:356-360.

Bloch F (1946) Nuclear induction. *Phys Rev* 69:127-136.

Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF and Ruijs JH (1997) False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 174:491-194.

Boné B, Pentek Z, Perbeck L and Veress B (1997) Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. *Acta Radiol* 38:489-496.

Boné B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L and Veress B (1996) Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol* 37(2):208-213.

Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A and Grabbe E (1997) The variability in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *AJR Am J Roentgenol* 168:1331-1334.

Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S and Ohno S (1996) Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 200:639-649.

Buchanan EB (1995) Cystosarcoma phylloides and its surgical management. *Am Surg* 61(4):350-355.

Buchberger W, DeKoekkoek-Doll, Obrist P und Dünser M (1997) Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund. *Radiologe* 37:702-709.

Buchberger W, Strasser K, Heim K, Müller E and Schröcksnadel H (1991) Phyllodes tumor. Findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 157:715-719.

Chao TC, Lo YF, Chen SC and Chen MF (2002) Sonographic features of pyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20(1):64.

Cheung HS, Tse GMK and Ma TKF (2002) “Leafy” pattern in phyllodes tumour of the breast: MRI-pathologic correlation. *Clin Radiol* 57:230-236.

Christensen L, Nielsen M and Madsen PM (1986) Cystosarcoma phyllodes. A Review of 19 Cases with Emphasis on the Occurrence of Associated Breast Carcinoma. *APMIS Sect A* 94:35-41.

Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L and Cardona G (1992) Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy. *Eur J Surg Oncol* 18(6):545-549.

Cohn-Cedermark G, Rutquist LE, Rosendahl I and Silfversward C (1991) Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 68:2017-2022.

Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB and Goldberg BB (1983a) Fibroadenoma of the breast: sonomammography correlated with pathology in 122 patients. *AJR Am J Roentgenol* 140:369-375.

Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB, Meyer JE, Kopans DB and Goldberg BB (1983b) Ultrasound, X-ray mammography and histopatology of cystosarcoma phylloides. *Radiology* 146:481-486.

Contarini O, Urdaneta LF, Hagan W and Stephenson SE jr. (1982) Cystosarkoma phylloides of the breast: A new therapeutic proposal. *Am Surg* 48:157-166.

Dershaw DD and Liberman L (1998) Stereotactic breast biopsy: indications and results. *Oncology* 12:907-916.

Dietz R (1991) Das Cystosarcoma phylloides malignum. *Strahlenther Onkol* 167:292-294.

Dijke van C, Brasch R, Roberts T, Weidner N, Mathur A, Shames D, Mann J and Schweikert H (1996) Mammary carcinoma model: correlation of macromolecular contrast enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density. *Radiology* 198(3):813-818.

Doler W, Fischer U, Metzger I, Harder D and Grabbe E (1996) Stereotaxic add-on device for MR-guided biopsy of breast lesions. *Radiology* 200:863-864.

El Yousef SJ, Alfidi RJ and Duchesneau RH (1983) Initial Experience with Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging of the Human Breast. *J Comput Assist Tomogr* 7:215-218.

El Yousef SJ, Duchesneau RH, Alfidi RJ, Haaga JR, Bryan PJ and LiPuma JP (1984) Magnetic Resonance Imaging of the Breast. *Radiology* 150:761-766.

Ellman R, Moss SM, Colemann D and Chamberlain J (1993) Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten year findings. *Br J Cancer* 68(1):208-212.

Farria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, Sinha S and Basset LW (1996) Benign phyllodes tumor of the breast: MR Imaging Features. *AJR Am J Roentgenol* 167:187-189.

Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP and Wilken JJ (1999) Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 19:11-26.

Fischer U, von-Heyden D, Vosschenrich R, Vieweg I und Grabbe E (1993) Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 158(4):287-292.

Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A und Grabbe E (1996) Das duktales In-situ-Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5 T. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr neuen Bildgeb Verfahr* 164(4):290-294.

Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH and Santoro EJ (1995) Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 196(1):143-152.

Fornage BD, Lorigan JG and Andry E (1989) Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 172:671-675.

Fornage BD, Toubas O and Morel M (1987) Clinical, mammographic and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer* 60:765-771.

Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R (1995) Ductal Carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 196(2):415-419.

Goedde TA, Frykberg ER, Crump JM, Lay SF, Turetsky DB and Linden SS (1992) The impact of mammography on breast biopsy. *Am Surg* 58:661-666.

Grebe T, Wilhelm K, Brunier A und Mitze M (1992) MR-Tomographie des Cystosarkoma phylloides. Ein Fallbeispiel. *Acta Radiol* 2:376-378.

Greenberg R, Skornick Y and Kaplan O (1998) Management of Breast Fibroadenomas. *J Gen Intern Med* 13(9):640-645.

Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne HE, Kvinnsland S, Haugen OA and Rinck PA (1994) Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. *J Magn Reson Imaging* 4(3):477-380.

Haagensen CD: Diseases of the breast, 2nd edition. WB Saunders Company, Philadelphia (1971) S. 227-249.

Haagensen CD: Diseases of the breast, 3rd edition. WB Saunders Company, Philadelphia (1996) S. 267-283.

Harms SE (1996) MRI in breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol* 25(6):193-215.

Harms SE, Filamig D and Helsey H (1993) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off axis resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 193:777-781.

Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS, Bies JR and Jackson VP (1983) Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology* 146:731-736.

Hart WR, Bauer RC and Oberman HA (1978) Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of twenty-six hypercellular periductal stromal tumors of the breast. *Am J Clin Pathol* 70:211-216.

Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E and McKinna JA (1992) The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 69(1):141-147.

Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W and Permanetter W (1989) MR Imaging of the breast with Gd-DTPA: Use and Limitations. *Radiology* 171:95-103.

Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann RJ and Lissner J (1986) MR imaging of the breast using Gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10:199-204.

Heywang-Köbrunner SH (1992) Contrast-enhanced MR imaging of the breast: survey of 1200 patient examinations. *Radiology* 185(P):246.

Heywang-Köbrunner SH (1994) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 29(1):94-104.

Heywang-Köbrunner SH and Beck R: Contrast-enhanced MRI of the breast, 2nd edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1996) S. 59-117.

Hines JR, Murad TM and Beal JM (1987) Prognostic indicators in cystosarcoma phylloides. Am J Surg 153:276-280.

Hochmann MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA and White LN (1997) Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. Radiology 204:123-129.

Hoeffken W und Lanyi M: Röntgenuntersuchung der Mamma. In: Frommhold W, Dihlmann W, Stender HS und Thurn P (Hrsg.): Schinz, Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis Band 1, Teil 1, 7. Aufl.. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1987) S. 517-598.

Hohlbach G und Kiffner E (1982) Das metastasierende Cystosarcoma phylloides. Chirurg 53:37-39.

Hughes LE, Mansel RE and Webster DJT (1987) Aberration of normal development and involution: a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. Lancet 11:1316-1319.

Hussman K, Renslo R, Phillips JJ, Fischer HJ, Khalkhali I, Braslau DL and Sinow RM (1993) MR mammographic localization. Work in progress. Radiology 189:915-917.

Kaiser WA (1990) Dynamic MR-Breast Imaging using a double breast coil: a step towards routine MR examination of the breast. Front Eur Radiol 7:39-68.

Kaiser WA (1994) False-positive results in dynamic MR mammography – Causes, Frequency, and Methods to Avoid. Magn Reson Imaging Clin N Am 2(4):539-555.

Kaiser WA und Kess H (1989) Prototyp-Doppelspule für die Mamma-MR-Messung. Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 151:103-105.

Kaiser WA and Zeitler E (1987) MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Radiology: 165(P):120.

Kaiser WA and Zeitler E (1989) MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Radiology 170:681-686.

Kessinger A, Foley JF, Lemon HM and Miller DM (1972) Metastatic cystosarcoma phyllodes: A case report and review of the literature. J Surg Oncol 4:131-147.

Keßler M, Milz P, Sittek H und Reiser M (1995) Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. Bildgebung 62:160-172.

Köchli OR, Sevin BU, Benz J, Petru E und Haller U: Gynäkologische Onkologie. Manual für Klinik und Praxis. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1998) S. 1-86.

Kuhl CK (1998) MRI of the breast. Advances in MRI contrast 5:56-69.

Kuhl CK, Elevelt A, Leutner CC, Gieseke J, Pakos E and Schild HH (1997a) Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization and biopsy device. Radiology 204:667-675.

Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E and Schild HH (1999a) Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? J Magn Reson Imaging 9:187-196.

Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G and Schild HH (1997b) Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical- phase dependency. Radiology 203:137-144.

Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Gieseke J, Elevelt A, Reiser M and Schild HH (1995) MR mammography at 0.5 tesla. II. The capacity to differentiate malignant and benign lesions in MR mammography at 0.5 and 1.5 T. Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 162(5):482-491.

Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J and Schild HH (1999b) Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211:101-110.

Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA and Dershaw DD (1996) Benign and malignant phyllodes tumors: Mammographic and sonographic findings. *Radiology* 198:121-124.

Lindquist KD, van Heeren JA, Weiland LH and Martin JK jr (1982) Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 144:341-343.

Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ and Souba WW (1999) Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 134:487-473.

Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM and Blamey RW (1979) Carcinoma of the Breast Imaged by Nuclear Magnetic Resonance (NMR). *Br J Radiol* 52(615):242-243.

McCrea ES, Johnston C and Keramati B (1986) Cystosarcoma phyllodes. *South Med J* 79:543.

McDivitt RW, Urban JA and Farrow JH (1967) Cystosarcoma phyllodes. *John Hopkins Med J* 120:33-45.

Müller J: Über den feineren Bau and die Formen der krankhaften Geschwülste. Reimer, Berlin (1838) S. 54-60.

Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K and Claussen CD (1997) Effect of age and menstrual cycle on mammography and MR mammography. *Radiologe* 37(9):718-725.

Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW and Taylor I (1997) Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 169(2):417-424.

Nunes LW, Schnall D, Siegelman ES and Langlotz CP (1997) Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the Breast. *AJR Am J Roentgenol*:409-415.

Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J et al. (1993) Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 341(8851):973-978.

Ogawa Y, Nishioka A, Tsuboi N, Yoshida D, Inomata T, Yoshida S, Moriki T and Toki T (1997) Dynamic MR appearance of benign phyllodes tumor of the breast in a 20-year-old woman. *Radiat Med* 15(4):247-250.

Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA and Troupin RH (1994) Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 190:485-493.

Orel SG, Mendoca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ and Sullivan DC (1997) MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 202:413-420.

Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH and Rosato EF (1995) Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR imaging-guided biopsy. *Radiology* 196:115-122.

Page JE and Williams JE (1991) The radiologic features of phyllodes tumor of the breast with clinico-pathological correlation. *Clin Radiol* 44:8-12.

Palmer ML, de Risi DC, Pelikan A, Patel J, Rosner D and Dao TL (1990) Treatment options and recurrence potential for cystosarkoma phyllodes. *Surg Gynecol Obstet* 170:193-196.

Parker SJ and Harries SA (2001) Phyllodes tumours. *Postgrad Med J* 77(909):428-435.

Parkin DM, Stjernsward J and Muir CS (1984) Estimates of worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ* 62(2):163-182.

Perez AJ, Poblete MT and Santolaya R (1995) Mammary phyllodes tumor. A clinico-pathological review of 14 cases. *Rev Med Chil* 123(11):1379-1386.

Pietruszka M and Barnes L (1978) Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 41:1974-1983.

Pike MC (1987) Age-related Factors in cancers of the breast, ovary, and endometrium. *J Chron Dis* 40(2):59S-69S.

Purcel E (1946) Resonance adsorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69:37-43.

Riede UN, Wittekind C und Sterry W: Epidermodermiales System. Brustdrüse: Neoplastische Läsionen. In: Riede UN und Schaefer HE (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1999/2001) S. 950-961.

Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR and Linver MN (1998) Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 209(2):511-518.

Rosenfeld JC, DeLaurentis DA and Lerner H (1981) Cystosarcoma phyllodes. Diagnosis and management. *Cancer Clin Trials* 4:187-193.

Ross RJ, Thompson JS, Kim K and Bailey RA (1982) Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Evaluation of Human Breast Tissue: Preliminary Clinical Trials. *Radiology* 143:195-205.

Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG and Barranco SC (1993) Phyllodes tumors. *Am J Surg* 165(3):376-379.

Schwartz GF, Feig SA and Patchefsky AS (1988) Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 166:6-10.

Sheen-Chen SM, Chou FF and Chen WJ (1991) Cystosarcoma phylloides of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18 cases. *Int Surg* 76:101-104.

Shimizu K, Masawa N, Yamada T, Okamoto K and Kanda K (1994) Cytologic evaluation of phyllodes tumors as compared to fibroadenomas. *Acta Cytol* 38:891-897.

Singh R, Singh A, Chopra HL and Singh S (1982) Cystosarkoma phyllodes: A review of 22 patients plus a case report of the youngest patient recorded in the literature. *Aust N Z J Surg* 52:158-160.

Sitteck H, Keßler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Kunzer I, Lebeau A, Untch M und Reiser M (1997) Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 167(3):247-251.

Skaane P and Engedal K (1998) Analysis of sonographic features in the differentiation of Fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roengenol* 170:109-114.

Stelling CB (1995) Breast cancer staging with contrast material-enhanced MR imaging: should it change patient treatment? [editorial; comment]. *Radiology* 196:16-18.

Stone-Tolin K, Pollak EW, Dorzab W and Printz J (1982) Recurring cystosarcoma phyllodes associated with breast carcinoma. *South Med J* 75:881-884.

Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW and Day NE (1989) The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 43(2):107-114.

Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A and Grøntoft O (1992) Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 30(1):187-210.

Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, Ljungquist U, Lundstrom B, Manson JC, Eklund G et al. (1985) Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1(8433):829-832.

Thiele J, Schneider JP, Franke P, Lieberenz S and Schmidt F (1998) New method of MR-guided mammary biopsy. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 168:374-379.

Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R and Porter P (1997) Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89(5):355-365.

Vorherr H (1983) Cystosarcoma phylloides. *Pathobiologie, Diagnose und Therapie. Gynäkol Prax* 7:477-481.

Vorherr H, Vorherr UF, Kutvirt DM and Key CR (1985) Cystosarkoma Phyllodes: Epidemiology, Pathohistology, Pathobiology, Diagnosis, Therapy and Survival. *Arch Gynecol* 236:173-181.

Weinreb JC and Newstead G (1995) MR imaging of the breast. *Radiology* 196(3):593-610.

Weinstein D, Strano S, Cohen P, Fields S, Gomori JM and Degani H (1999) Breast Fibroadenoma: mapping of pathophysiologic features with three-time-point, contrast-enhanced MR-imaging – pilot study. *Radiology* 210:233-240.

Wurdinger S, Kamprath S, Eschrich D, Schneider A and Kaiser WA (2001) False-negative findings of malignant breast lesions on preoperative magnetic resonance mammography. *Breast* 10:131-139.

Wurdinger S, Noras H, Straube K, Michaelsen S and Kaiser WA (1997) New MRI-breast-coil for imaging and doublesided intervention: Preliminary results. European Congress of Radiology 2.-7. March 1997 (ECR 97). *Eur Radiol* 7:243.

Yilmaz E, Sal S and Lebe B (2002) Differentiation of Phyllodes tumors versus fibroadenomas. Mammographic and sonographic features. *Acta Radiol* 43(1):34-39.

Zylstra S (1999) Office Management of Benign Breast disease. *Clin Obstet Gynecol* 42(2):234-248.

9 Anhang

9.1 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser herzlich für die Überlassung des Themas, für seine freundliche Unterstützung und Betreuung sowie für seinen hilfreichen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. med. S. Wurdinger danke ich für die Hilfe bei der Sammlung und Auswertung der Daten sowie für die Unterstützung bei Erstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. G. Raabe und den Kolleginnen aus dem Eingangslabor des Pathologischen Institutes der Friedrich-Schiller-Universität Jena danke ich herzlich dafür, daß sie mir die Photographie der histopathologischen Präparate ermöglichten.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Vollandt für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Meiner Mutter danke ich für die gegebene moralische Unterstützung.

9.2 Lebenslauf

geb. am 17.10.1979	Herzog, Aimée Barbara in Bad Salzungen
1986 – 1990	Besuch der Rudolph-Schwarz-Oberschule Bad Liebenstein
1990 – 1998	Besuch des Staatlichen Gymnasiums Bad Liebenstein
1998	Abitur
seit 1998	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
15.09.2000	Erhalt des Zeugnisses über die Ärztliche Vorprüfung
17.09.2001	Erhalt des Zeugnisses über den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Jena, den

Aimée Barbara Herzog

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser und Frau Dr. med. S. Wurdinger,

mich weiterhin Frau Dr. med. C. Marx, Frau Dr. med. D. Fischer und Herr Dr. med. M. Freesmeyer bei der Auswertung des Materials sowie die Doktoranden Frau Kirsti Alkenbrecher, Frau Gunilla Gust, Frau Vera Schlotzer, Frau Anke Simon und Herr Pascal Baltzer bei der Datenerfassung und der Tabellarisierung der Daten unterstützt haben,

mich Prof. Dr. med. G. Raabe vom Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena bei der Photographie der histopathologischen Präparate unterstützt hat,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Unterschrift des Verfassers